

マルホ皮膚科セミナー

2017年2月2日放送

「第65回日本アレルギー学会 ① シンポジウム8-1

アトピー性皮膚炎におけるトランスレーショナルリサーチ」

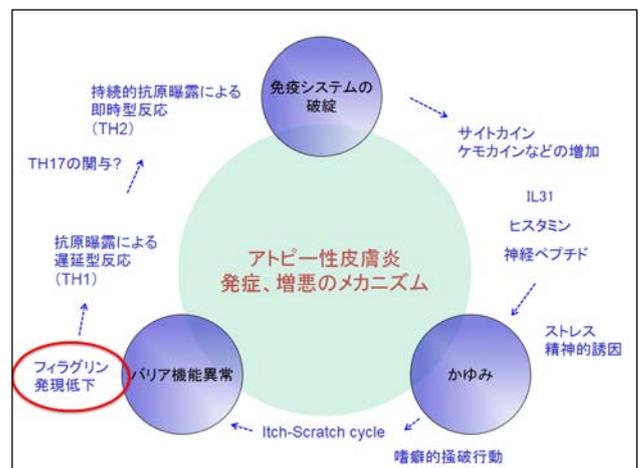
京都大学大学院 皮膚科
助教 大塚 篤司

はじめに

アトピー性皮膚炎は全国で患者数が約40万人いると言われていています。小学生の約10%、成人では2-3%の罹患率との報告があります。病気の本体は湿疹ができやすい体質と言われていましたが、これまでその体質は不明でした。

アトピー性皮膚炎の発症、増悪には、3つの大きな柱が影響を及ぼしています。1つ目がバリア機能の異常、2つ目が免疫システムの破綻、3つ目がかゆみの存在です。これら3つは相互に関係し、影響を及ぼしています。

近年、バリア機能の異常にフィラグリントキシンの発現低下が注目を集めています。



アトピー性皮膚炎とフィラグリン

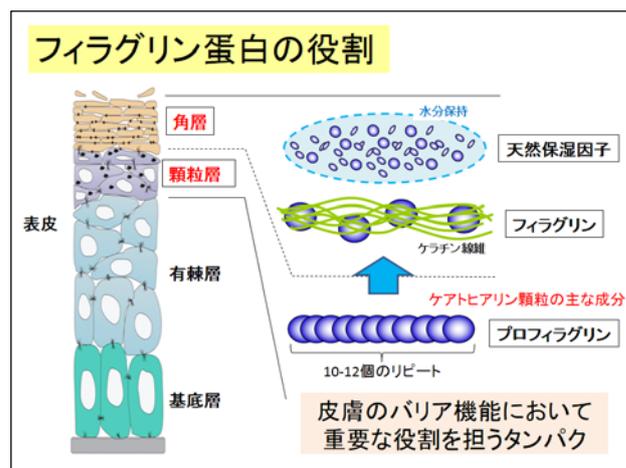
2006年、nature genetics にフィラグリン遺伝子の異常とアトピー性皮膚炎の罹患に相関があることが報告されました。この研究では、フィラグリン遺伝子変異とアトピー性皮膚炎、さらには喘息の発症にも関与することが言われています。

アトピー性皮膚炎では皮脂膜が少なく、角層がめくれ上がっている状態です。通常角層の水分量は33%とされていますがアトピー性皮膚炎ではそれが減少しています。角層間には細胞間隙に細胞間脂質がありますが、アトピー性皮膚炎ではその中でもセラミドが正常人に比べ少ないとされています。

角層の水分保持や紫外線防御に必要なものに天然保湿因子というものがあります。それは顆粒層内にあるケラトヒアリン顆粒で産生されるものですが、まずケラトヒアリン顆粒内のプロフィラグリンが角化の際フィラグリンになります。フィラグリンは角質層の細胞内でケラチン線維を凝集させた後、角質上層でアミノ酸等に分解されます。これらは保湿機能、紫外線吸収能を持ち天然保湿因子(natural moisturizing factor:NMF)と呼ばれます。

細胞間脂質は層板顆粒内で産生されます。終末角化の際に内容物が細胞間隙に放出されます。

大変興味深いことに、フィラグリン遺伝子変異の有無にかかわらず、アトピー性皮膚炎患者さんでは、フィラグリンタンパクの発現量が減少していることが報告されました。これによって、フィラグリン遺伝子変異の有無にかかわらず、アトピー性皮膚炎ではフィラグリンタンパクが病態に関与していることが示唆されました。

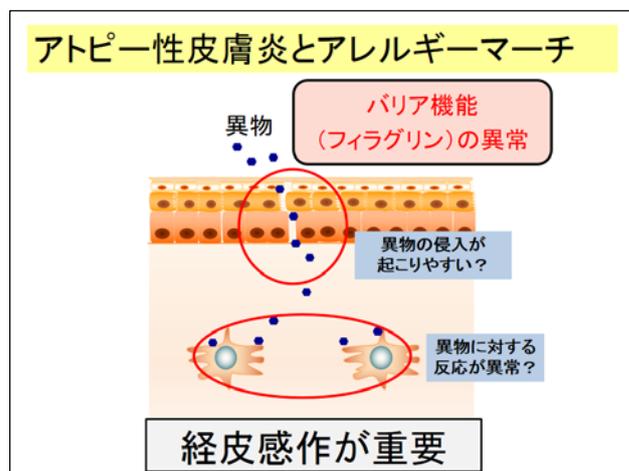


アトピー性皮膚炎、フィラグリンとアレルギーマーチ

さらに面白いことに、フィラグリンはアレルギーマーチと深く関与していることがわかってきました。ではアレルギーマーチとはなんでしょう。

アレルギーマーチ、別名アトピックマーチは、1つのアレルギー疾患を契機に誘導される一連のアレルギー疾患群のことを指します。例えば、アトピー性皮膚炎に罹患している患者さんは、喘息の併発があったり、花粉症があったりと様々なアレルギー疾患を合併していることがあります。このアレルギーマーチの引き金としてアトピー性皮膚炎、とくにフィラグリンタンパクの発現は注目を集めています。なぜフィラグリンがアレルギーマーチに重要なのでしょうか。

それはフィラグリン遺伝子に異常があることで、皮膚のバリア機能が破綻し、異物もしくはアレルゲンが侵入し経皮感作が起こるためと考



えられています。

実際に経皮感作がアレルギーマーチに重要であるとの報告はマウスを用いた研究で報告されています。マウスの背中に繰り返しタンパク抗原を貼り付けることで、アトピー性皮膚炎用の症状が引き起こされます。このアトピー性皮膚炎モデルマウスを用いて研究が行われました。アトピー性皮膚炎を誘導したモデルマウスでは、普通のマウスに比べて喘息が増悪することがわかっています。このことから経皮感作がアレルギーマーチに重要であることが示唆されます。

人の研究でもフィラグリン遺伝子異常と喘息の発症に相関があることが報告されています。さらに興味深いことに、フィラグリン遺伝子異常があることによって、タバコによる喘息の罹患率が上がる報告もあります。

これまでタバコを吸ったことがある患者さんの中で、フィラグリン遺伝子変異がない患者さんとフィラグリン遺伝子変異のある患者さんを比べた場合、フィラグリン遺伝子変異がある患者さんでは、約 1.57 倍タバコによる喘息の誘発の罹患率があがっています。また現在タバコを吸っている患者さんの中で、フィラグリン遺伝子変異のある患者さんでは 1.96 倍、タバコによる喘息の罹患率が増加します。さらに現在タバコを吸っている患者さんの中で、ヘビースモーカーの患者さんだけみると、フィラグリン遺伝子変異のある患者さんでは、約 3.7 倍タバコによる喘息の発症率が増加しています。

フィラグリン遺伝子変異はピーナッツアレルギーと相関しているという報告もあります。このメカニズムについては近年、興味深い研究が報告されました。

ハウスダスト中のピーナッツタンパク量とピーナッツアレルギー発症の相関をみたところ、フィラグリン遺伝子変異がある患者さんにおいては、ピーナッツタンパク量の量に相関し、ピーナッツアレルギー発症が増加することがわかりました。一方、フィラグリン遺伝子異常のない患者さんでは、これらタンパク量とピーナッツアレルギーの発症に相関はみられませんでした。

またアトピー性皮膚炎と食物アレルギーの関係は、アトピー性皮膚炎の重症度にも依存することが報告されています。

アトピー性皮膚炎があることによって、卵アレルギーの発症率は約 8 倍増加すると言われています。SCORAD が 20 以上ある患者さんでは 37.39 倍、罹患率が増加することが報告されています。またミルク、ピーナッツについても同様、アトピー性皮膚炎の SCORAD に相関し、食物アレルギーが誘発されることが報告されています。

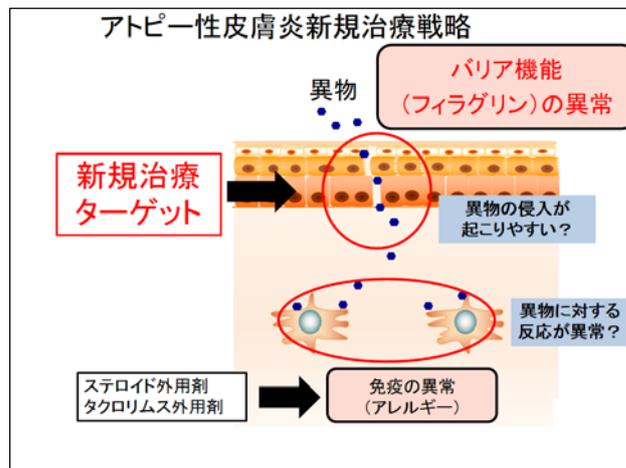
このように近年、アトピー性皮膚炎はアレルギーマーチを引き起こすトリガーだと考えられています。

治療

これまでのアトピー性皮膚炎の治療は、免疫の異常を標的とした、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤の使用でした。

しかしバリア機能の異常、つまりフィラグリンタンパクの発現量を調整する薬剤を開発することで治療効果が期待できます。

フィラグリンのリPEAT構造には、個人差があります。フィラグリンモノマーのリPEAT数が多い人ほどアトピー性皮膚炎を発症しにくいとの報告があります。この研究より、10%フィラグリンの発現を上げることがアトピーの発症予防に繋がる可能性が示唆されます。



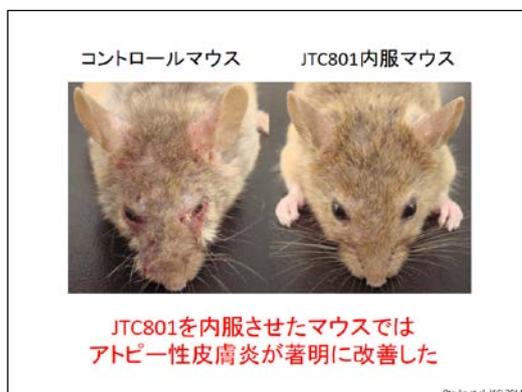
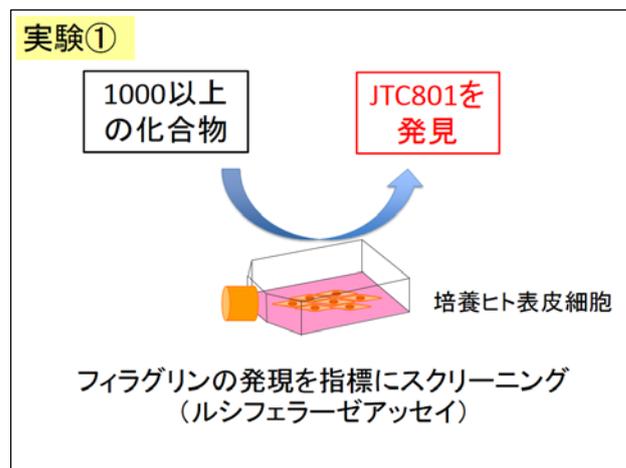
JTC801の発見

そこで我々は、フィラグリン発現を上昇させる化合物を探索し、アトピー性皮膚炎への治療効果を検討する研究を行いました。

まず、1,000以上の化合物の中からフィラグリンの発現を指標にしたスクリーニングを行い JTC801 という化合物を発見しました。この JTC801 を用いて、ヒト表皮3次元培養を用いた実験では、フィラグリン発現がさらに増加していることをタンパクレベルで確認しました。

さらにアトピー性皮膚炎モデルマウスである、NC/Nga マウスを用いた研究では、この JTC801 を内服させることで、皮膚に発現しているプロフィラグリン、またフィラグリンモノマーの発現量が増加していることがわかりました。つまり、この JTC801 を内服させることで皮膚のフィラグリンタンパクの発現が上昇することがわかりました。

最後にこれら JTC801 を内服させたマウスで、アトピー性皮膚炎が改善するかどうか、NC/Nga マウスを用いて検討を行いました。JTC801 を内服させたマウスでは、コントロールのマウスに比べ、アトピー性皮膚炎症状が著明に改善し、発症が遅れることがわかりました。



以上より今回のわれわれの研究では1,000以上の化合物の中からフィラグリン発現を上昇させる化合物 JTC801 を発見しました。

また ヒト皮膚3次元培養、モデルマウスの実験にて JTC801 がフィラグリンの発現を上昇させることが明らかとなりました。

JTC801 を内服したモデルマウスでは、アトピー性皮膚炎が著明に改善することがわかりました。

現在、この JTC801 を用いて、内服することで保湿効果を高め、アトピー性皮膚炎を改善させる治療薬を開発しようと試みているところです。