

# マルホ皮膚科セミナー

2018年1月4日放送

「第116回日本皮膚科学会総会 ⑨ 教育講演17-2

アトピー性皮膚炎の病態における皮膚細菌叢の関与」

慶應義塾大学 皮膚科  
准教授 海老原 全

## はじめに

皮膚の表面には多種多様な微生物（細菌、真菌、ウイルス、原虫等）が存在しており、皮膚の部位や生育環境に応じて異なる微生物叢（微生物集団）を形成し、皮膚の機能維持に寄与しています。近年、シーケンス技術の発展により、マイクロバイオーーム（microbiome：微生物叢を構成する微生物種の集合ゲノム）を網羅的に解析することが可能となり、様々な皮膚疾患病態における微生物群の関与が急速に解き明かされつつあります。病変部皮膚では、微生物種の構成異常（dysbiosis）が生じていることが各疾患で報告されるとともに、病態を正しく理解するためには菌種ごとの多様性を理解し菌株レベルの解析まで広げることが重要となっています。

胎児の皮膚はほぼ無菌な環境中に存在しますが、生後外部環境に曝されると、数日のうちに皮膚表面に多種多様な微生物（細菌、真菌、ウイルス、原虫等）の定着が起きます。そして皮膚の構造、機能の成熟とともに微生物群の構成は変化し、やがて安定した微生物叢（微生物集団）が

皮膚微生物叢（微生物集団）



有害な微生物の定着を防ぐ。  
皮膚免疫システムの調整に影響。

健康な微生物叢の維持

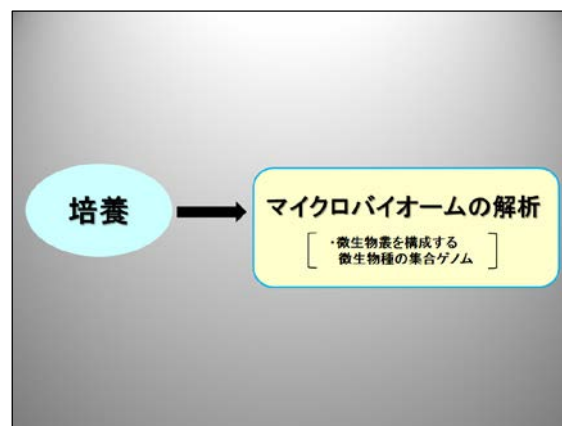


皮膚の恒常性維持

皮膚疾患の発症抑制

形成されます。皮膚微生物叢は、有害な微生物の定着を防ぐとともに、皮膚免疫システムの調節に影響することが明らかになっており、いわゆる“健康な”微生物叢を維持することが私たちの皮膚の恒常性維持、皮膚疾患の発症抑制に重要と考えられています。

以前より、“健康な”微生物叢を把握するとともに、皮膚疾患病態に関わる皮膚表面の微生物群を明らかにすることが切望されていましたが、これまでは培養により微生物の存在を把握する程度しか解析手段がなく、培養できるのはごく一部の微生物に限られるため、解明が進みませんでした。近年、シーケンス技術の発展により、皮膚細菌叢を網羅的に解析することが可能となり、各種疾患病態と微生物群との関わりが急速に解き明かされつつあります。今回、皮膚マイクロバイオーム研究の最前線を紹介しながら、アトピー性皮膚炎における微生物群の役割についてお話ししたいと思います。



### 皮膚細菌群の身体分布

私たちの身体全体を覆う皮膚の表面は一様に平滑ではなく多数の皮溝が走り、さらに毛や脂腺、汗腺などの付属器を備えた特殊な構造をとっています。身体の部位によって皮膚の表面構造や各付属器の密度は異なり、それに伴い pH, 温度, 湿気, 皮脂量等の皮膚の微小環境も変化します。こうした微小環境の違いが、皮膚内の細菌、真菌の種類、構成に大きく影響することが明らかになっています。特に皮膚細菌群は、湿った部位、乾燥部位、脂漏部位という 3 つの生理学的特性に基づき身体部位を分類すると、その構成パターンの特徴が捉えられることが知られています。例えば、*Propionibacterium* species は皮脂を好むため脂漏部位に多いのですが、*Staphylococcus* や *Corynebacterium* species は湿った部位に豊富に存在します。乾燥部位では、最も多様性に富んで菌が存在しますが、全体の菌数自体は少ないという特徴があります。一方、真菌は、頭・体幹部では *Malassezia* 属が構成の大半を占めますが、足には *Malassezia* 以外にも *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Epicoccum* などが存在し、他の部位よりも多様性に富みます。皮膚微生物群の特徴的な身体分布の理解は、様々な皮膚疾患でみられる好発部位の形成と関連している可能性があり重要です。

現在の皮膚マイクロバイオーム研究は、微生物間で高度に保存されている領域 (16S リボソーム RNA 遺伝子) の 16S アンプリコンの配列データをシーケンスして、菌種の特異性や菌種組成の解析を行い (メタ 16S 解析)、細菌群の解析にターゲットを絞ったものが多く報告されています。さらに、近年、健康人の皮膚表面の全微生物 DNA を直接シーケンスして大量のゲノム情報を得て、メタゲノム解析を行った論文が報告されました。この研究は、細菌、真核生物、ウイルス群を関係分析することで、身体部位による特異性だけでなく個体ごとに強い特異性が存在することを明らかにしました。そして、少数の

微生物種の身体分布パターンを解析するだけで個人を特定できる程の情報が得られることを報告しました。皮膚表面は消化管などの他臓器に比べ、真菌やウイルス群の割合が高いことが知られており、今後は皮膚微生物叢全体の役割を考える際は、各微生物界の相互作用を考慮して検討することが重要かもしれません。また、この研究は、例えばアクネ菌のサブタイプの構成には個人差が大きいのですが、表皮ブドウ球菌のサブタイプの構成は個人差よりも身体部位による差が大きいというような菌種ごとの特徴を、菌株レベルの解析から明らかにしました。さらに、微生物叢全体が有する機能特性が部位ごとに異なること、その機能特性の決定に大きく寄与する優占微生物種を推定できる可能性を示しました。

さらに皮膚の常在ウイルス集団の存在は古くから指摘されていましたが、その詳細は不明のままでしたが、最近、皮膚のウイルス叢解析の一端が報告されました。解析したウイルスのほとんどはファージであり、多くは溶原ファージ（細菌に感染しても細胞を破壊することなく、細胞と行動をともにするもの）であり、皮膚常在菌群を介して皮膚の状態に影響を与えている可能性が示唆されました。今後は細菌だけでなく、皮膚に常在するウイルス群の詳細や疾患との関わりが徐々に明らかになっていくものと期待されます。

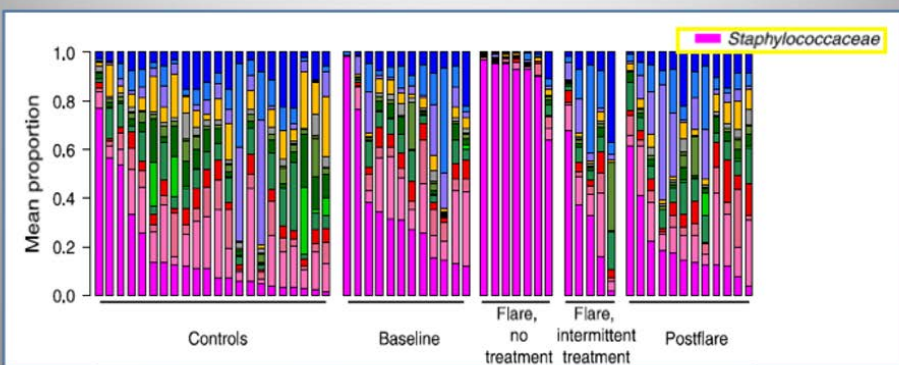
### 黄色ブドウ球菌の関与

以上のように、健全な皮膚微生物叢の特徴は明らかになりつつありますが、それではアトピー性皮膚炎と微生物叢の間にはどのような関係が存在しているのでしょうか。

アトピー性皮膚炎では、病変部で黄色ブドウ球菌が多く検出されることが古くから知られていましたが、皮膚細菌群の病態への関与は不明でした。しかし近年、小児アトピー性皮膚炎患者の皮膚から病勢に応じてサン

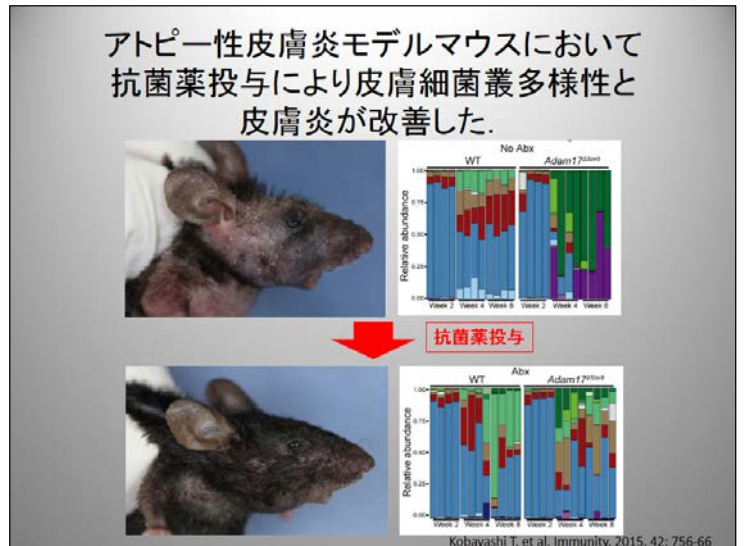
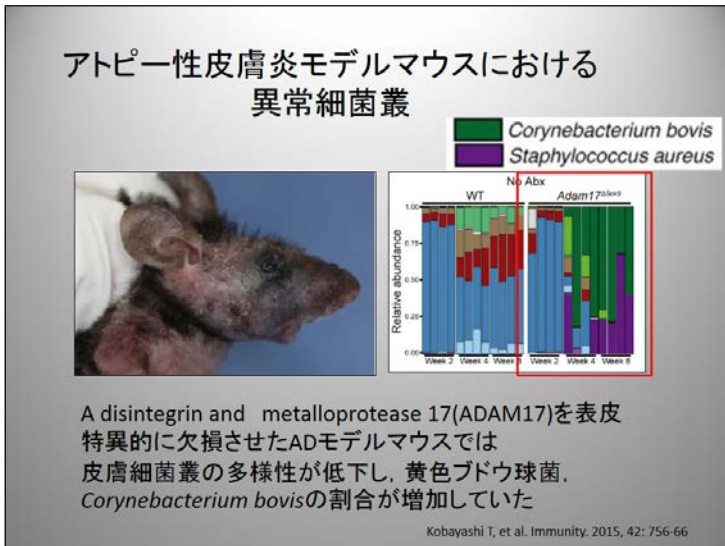
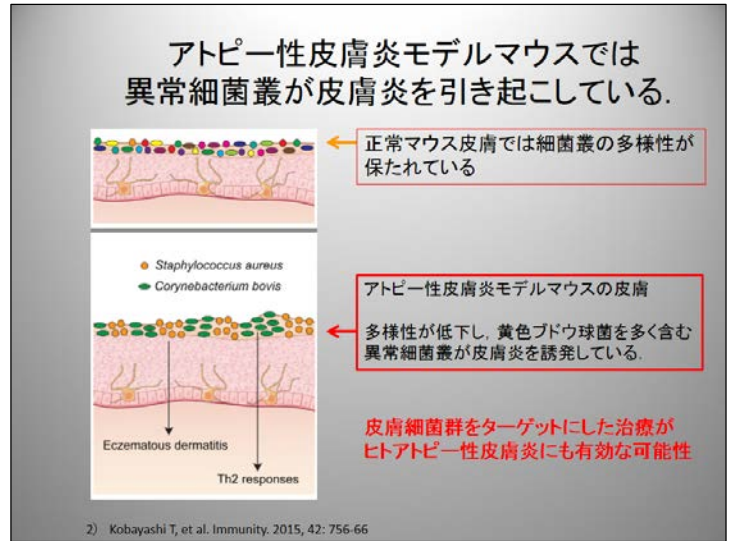
プリングし、メタ 16S 解析を行ったところ、アトピー性皮膚炎の増悪期は皮膚細菌叢の多様性が低下し、黄色ブドウ球菌の割合が増加することが報告されました。

### アトピー性皮膚炎増悪期には皮膚細菌叢の多様性の低下、黄色ブドウ球菌の割合増加を認めた

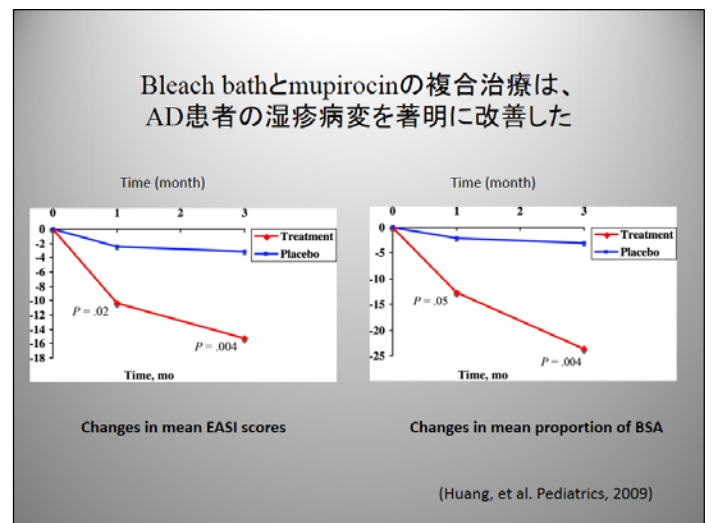


小児アトピー性皮膚炎患者について、病勢に応じ皮膚細菌をサンプリングし、メタ16S解析を施行。  
Kong HH, et al Genome Res 2012

また、蛋白質分解酵素 A disintegrin and metalloprotease 17 を表皮特異的に欠損させたアトピー性皮膚炎様皮膚炎を発症するマウスモデルは、黄色ブドウ球菌を含む偏った異常細菌叢 (dysbiosis) により生じていることが報告され、興味深いことに抗菌治療により正常細菌叢を保つことで皮膚炎の発症・増悪が抑制されました。正常マウス皮膚では細菌叢の多様性が保たれていますが、アトピー性皮膚炎モデルマウスでは多様性が低下し、黄色ブドウ球菌を多く含む異常細菌叢が皮膚炎を誘発しているという可能性が考えられるようになったのです。



臨床の場合においても、次亜塩素酸ナトリウム入浴療法 (Bleach bath 療法) (週に 2 回次亜塩素酸ナトリウムを入れた浴槽につかる) に代表される抗菌治療の有効性が示されつつあり、現在、皮膚細菌群はアトピー性皮膚炎の治療ターゲットとして注目されています。黄色ブドウ球菌が放出する  $\delta$  毒素の病態への関与が示唆されるなど、依然として黄色ブドウ球菌に着目した研究が盛んですが、黄色ブドウ球菌の局所での増加が皮膚炎の原因なのか結果なのかに関する結論は出ていません。解析技術の発展に伴い、



培養で見つからなかった新たな微生物群の病態への関与が明らかになる可能性もあり、今後の進展が注目されます。皮膚疾患とマイクロバイオームに関する研究はまだ始まったばかりですが、微生物群を標的とした新規治療法の開発や患者個々の微生物叢に適した個別化医療の実践につながることを期待されます。