

マルホ皮膚科セミナー

2010年8月5日放送

第61回日本皮膚科学会西部支部学術大会④ ワークショップ2より

「皮膚バリア機能に影響を及ぼす因子」

大分大学 皮膚科講師
波多野 豊

はじめに

皮膚バリア機能の構築・維持は、様々な因子により影響を受けますが、今回は、それらのうち、角層 pH とサイトカインについて私共の研究成果を交えながらお話させていただきます。この両者は、それぞれが、皮膚バリア機能の構築・維持機構全体を修飾し得る主要な因子であるだけでなく、バリア機能異常やアレルギー炎症に関与する様々な因子を通して互いに密接に関係し合っています。そして、アトピー性皮膚炎とフィラグリン遺伝子異常の密接な関係が明らかにされて以来、新たな段階に入りつつあるアトピー性皮膚炎の病態研究との関連についても論じたいと思います。

角層 pH と皮膚バリア機能

皮膚表面の pH が、様々な因子によって弱酸性に保たれていることは、皮膚バリア機能構築・維持において非常に重要な意味を持つと考えられています。この pH の上昇によりどのような事が生じ得るかを述べさせていただきます。(図1)

pH が上昇すると、至適 pH との関連で、前駆物質からセラミドを生成する過程で重要な、酸性スフィンゴミエリナーゼやβグルコセレブロシダーゼの活性低下が生じ、角層細胞間脂質膜の形成が阻害されると考えられています。pH が上昇すると、セリンプロテアーゼの活性化により、

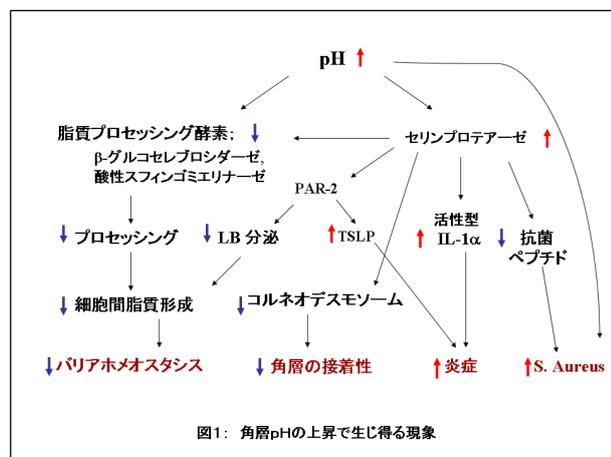


図1: 角層pHの上昇で生じ得る現象

酸性スフィンゴミエリナーゼや β グルコセレブロシダーゼの分解促進、**protease-activated receptor 2 (PAR2)**の活性化、角層細胞の接着に重要な**コルネオデスモソーム**の分解促進、活性型**IL-1 α** の産生亢進、抗菌ペプチドの分解促進などが生じ得ます。**PAR2**の活性化は、角層顆粒層境界部における層板顆粒の分泌を阻害し、角層細胞間脂質膜の形成に抑制的に作用するだけでなく、**Th2**型炎症誘導に重要なサイトカインである**TSLP**の産生を亢進させることが明らかとなっています。また、**pH**の上昇そのものが、皮膚における黄色ブドウ球菌の増殖を促進することも知られています。まとめますと、**pH**の上昇により、水分透過性バリア機能が低下し、角層が剥がれ易くなるだけでなく、**Th2**型の炎症が生じやすくなり、黄色ブドウ球菌が増殖し易くなると考えられます。

角層 pH とアトピー性皮膚炎

さて、アトピー性皮膚炎では、角層 **pH**が上昇していることが知られていますが、先程説明しました、**pH**の上昇によって生じ得る様々な現象は、アトピー性皮膚炎でも観察されます。そこで、**pH**の異常そのものがどの程度アトピー性皮膚炎の発症に関与しているかをマウスのアトピー性皮膚炎モデルを用いて検討しました。用いたアトピー性皮膚炎モデルは、繰り返し接触皮膚炎を起こしてアトピー性皮膚炎様の慢性炎症を生じさせるモデルです。¹⁾ 驚くべきことに、ハプテン塗布を繰り返し慢性炎症を生じさせる過程で、**polyhydroxyl acid**のひとつである**lactobionic acid**を1日2回連日塗布し角層の**pH**を弱酸性に維持することにより、このモデルにおけるアトピー性皮膚炎様の慢性炎症の発症がかなりの程度抑制されました。この結果は、角層 **pH**の異常がアトピー性皮膚炎様の慢性炎症に大きく関与していることを示唆しています。²⁾

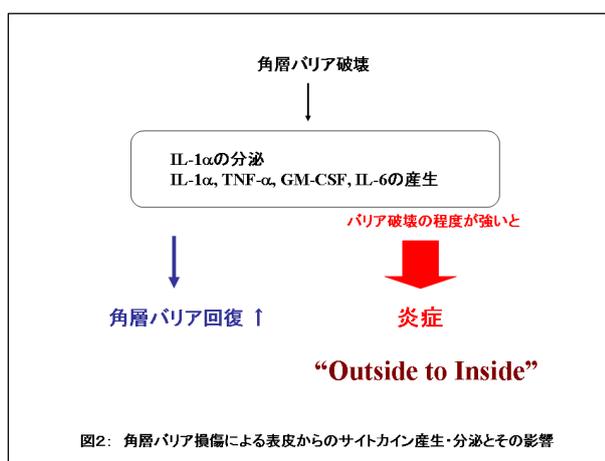
角層 pH とアトピー性皮膚炎におけるフィラグリン異常との関連

先にも述べましたように、アトピー性皮膚炎患者の多くに、フィラグリン遺伝子の異常が存在することが明らかとなり、フィラグリン遺伝子の異常がアトピー性皮膚炎の病態に深く関与している可能性が示唆されていますが、その機序は必ずしも明らかとは言えません。そこで、先程紹介しましたアトピー性皮膚炎モデルを、プロフィラグリンからフィラグリンへの変換が阻害されている**flaky tail**マウスに応用する実験を行いました。そうしますと、**wild type**のマウスでは慢性炎症を生じ得ない程の低濃度のハプテン塗布によっても、**flaky tail**マウスでは、アトピー性皮膚炎様の慢性炎症が生じました。³⁾ この結果は、フィラグリンの異常があると何らかの因子が加わった際にアトピー性皮膚炎が生じ易くなるということを示唆しています。興味深いことに、このフィラグリンの分解産物であるウロカイン酸(**UCA**)などは、角層の弱酸性を保持する因子の一つであると想定されています。先程述べました角層の**pH**を酸性に保持する実験で、アトピー性皮膚炎様の慢性炎症に角層の**pH**の上昇が関与していることが示唆された

結果から、フィラグリンの低下に伴うUCA等の低下が、角層の微小環境におけるpHを上昇させ、さらには、アトピー性皮膚炎の発症のし易さに関与している可能性が考えられます。また、transUCAは、紫外線により、免疫や炎症反応を抑制する方向に作用するcisUCAに変換されますが、このcisUCAの低下も炎症が生じ易くする要因となる可能性があります。

皮膚バリア機能修復に欠かせないサイトカイン (図2)

バリアが破壊されますと、IL-1 α , TNF α , GM-CSF, IL-6などのサイトカインが表皮より放出され、これらの多くはバリア修復に必要な因子であることが知られています。例えば、TNF α 受容体の欠損したマウスでは、酸性スフィンゴミエリナーゼ活性化の抑制によりバリア修復能が阻害されていることや、高齢マウスにおけるバリア修復能の低下の原因のひとつとして、IL-1 α

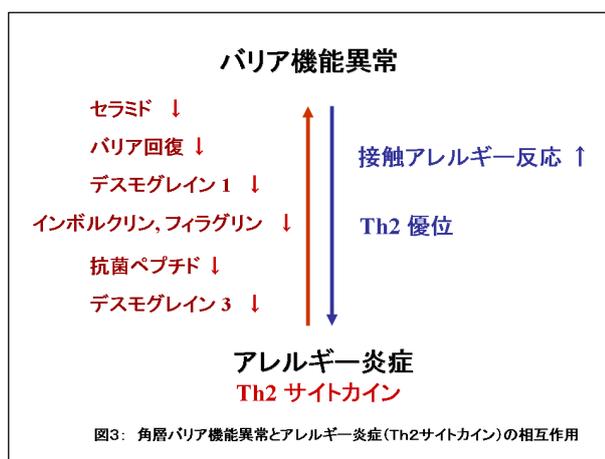


の産生能低下が報告されています。一方、当然のことではありますが、バリア破壊の程度が高度であり、これらのサイトカインが過剰に産生、分泌されますと、皮膚の炎症が生じてきます。この現象が、いわゆる Outside to Inside 理論の根幹のひとつと言えます。

4)

Th2 サイトカインと皮膚バリア機能 (図3)

さて、皮膚バリア機能異常とアレルギー炎症との関係では、バリア機能異常があると、皮膚炎が生じ易い、あるいは、角層バリアの破壊された皮膚を介した感作では、Th2型の反応が生じ易いなどの報告がなされていました。一方、私は、アレルギー性炎症の重要な因子のひとつであるTh2サイトカインがバリア機能に影響を及ぼし得るとの仮説を立て、検討を開始しました。



ヒト皮膚の器官培養系と三次元培養皮膚の表皮でのセラミド産生におけるIL-4の影響を検討したところ、TNF α とIFN γ で刺激したり、皮膚表面のバリアを破壊する処置を行いますと、セラミド産生は促進されますが、IL-4はこれを抑制しました。このとき、

水分透過性の亢進も伴っていました。^{5, 6)} その後、当教室の倉橋、片桐らは、急性バリア破壊モデルでバリア破壊後数時間以内のバリア回復過程が、Th2 サイトカインの皮内投与により阻害されることを示しました。⁷⁾ 更に、最近、私は Th2 サイトカインが表皮におけるデスマグレイン (DSG) 1 の発現を阻害し、角層が剥がれ易くなることを見出しました。(未発表データ) このような我々の研究以外にも、Donald Y.M. Leung のグループは Th2 サイトカインが表皮におけるインボルクリンやフィラグリン、あるいは抗菌ペプチドの発現を抑制することを示していますし、九州大学のグループは、DSG 3 の発現を低下させることを明らかにするなど、Th2 サイトカインがバリア機能に負の作用を及ぼし得ることを示唆する報告が蓄積されてきています。⁴⁾ また、Th2 サイトカイン以外にも、アレルギー炎症において重要な因子でありますヒスタミンやサブスタンス P などもバリアホメオスタシスにおいて負の方向に作用することが従来から知られています。

pH、Th2 サイトカインのバリア機能への影響からみたアトピー性皮膚炎病態の仮説

さて、これまで述べてきた pH や Th2 サイトカインのバリア機能に及ぼす影響に関する知見から、アトピー性皮膚炎の病態を考えることで、本日の私のお話を整理してみたいと思います。

(図 4)

角層の pH が上昇しますと、皮膚バリア機能が低下します。その原因として PAR2 の活性化が含まれます。角層バリアが低下した皮膚からの感作では、

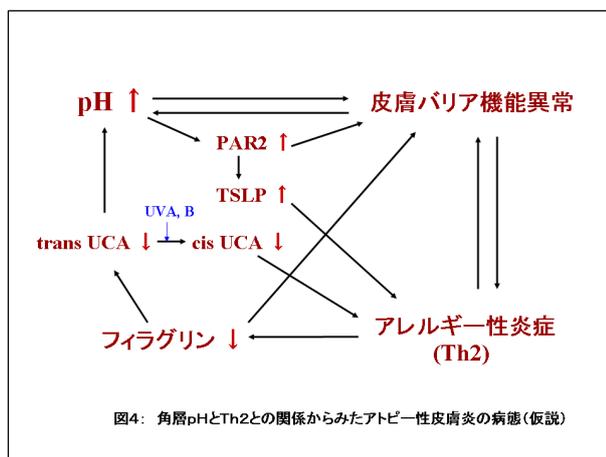


図4: 角層pHとTh2との関係からみたアトピー性皮膚炎の病態(仮説)

Th2 優位のアレルギー性炎症が惹起され易くなると考えられています。一方、PAR2 の活性化により TSLP の産生が亢進し、Th2 優位のアレルギー炎症が生じます。Th2 サイトカインは、皮膚バリアホメオスタシスにおいて負の方向に作用し、フィラグリンの発現を低下させます。フィラグリンの低下はそれ自体、角層バリアや保湿機能を低下させると考えられますが、フィラグリン発現の低下によるフィラグリンの代謝産物の UCA の減少により、角層の pH が上昇する可能性があります。また、UCA の異性体のひとつである cis UCA の低下はアレルギー性炎症を生じ易くする可能性があります。このように、今回、お話させていただきました、pH や Th2 サイトカインとバリア機能に関連した様々な因子が密接に関与し合っているものと考えられます。今後、皮膚バリア機能とアレルギー性炎症との関連を軸にした研究の蓄積により、アトピー性皮膚炎の病態の解明が進み新しい視点からの治療法が開発されるものと期待されます。

参考文献

- 1) Man MQ, Hatano Y, Lee SH, Man M, Chang S, Feingold KR, Leung DYM, Holleran WM, Uchida Y, Elias PM: Characterization of a hapten-induced, murine model with multiple features of atopic dermatitis: structural, immunologic, and biochemical changes following single versus multiple oxazolone challenges. *J Invest Dermatol.* 2008;128:79-86.
- 2) Hatano Y, Man MQ, Uchida Y, Crumrine D, Scharschmidt T, Kim E, Mauro TM, Feingold KR, Elias PM, Holleran WM: Maintenance of an acidic stratum corneum prevents emergence of murine atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1824-35.
- 3) Scharschmidt TC, Man, MQ, Hatano Y, Crumrine D, Gunathilake R, Sundberg JP, Silva KA, Mauro TM, Hupe M, Cho S, Wu Y, Celli A, Schmuth M, Feingold KR, and Elias PM: Filaggrin deficiency confers a paracellular barrier abnormality that reduces inflammatory thresholds to irritant and haptens. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:496-506.
- 4) Elias PM, Hatano Y, Williams ML: Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: 'outside-inside-outside' pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1337-43
- 5) Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, Katagiri K: Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in human epidermis. *J Invest Dermatol.* 2005;124:786-92.
- 6) Hatano Y, Katagiri K, Arakawa S, Fujiwara S: Interleukin-4 depresses levels of transcripts for acid-sphingomyelinase and glucocerebrosidase and the amount of ceramide in acetone-wounded epidermis, as demonstrated in a living skin equivalent. *J Dermatol Sci.* 2007;47:45-7.
- 7) Kurahashi R, Hatano Y, Katagiri K: IL-4 suppresses the recovery of cutaneous permeability barrier functions *in vivo*. *J Invest Dermatol.* 2008 ;128:1329-31