

# マルホ皮膚科セミナー

2026 年 6 月 15 日

「第 40 回日本乾癬学会 ④ 研究シンポジウム 2-1

炎症性皮膚疾患の分子標的治療と皮膚微生物叢」

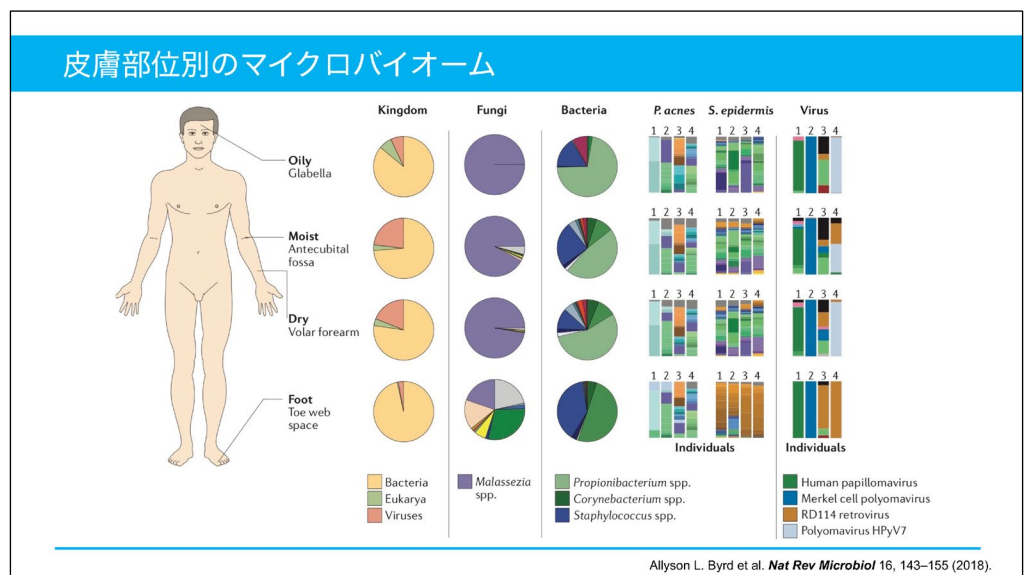
長崎大学 皮膚科・アレルギー科 講師  
小池 雄太

## 皮膚マイクロバイオーームとは

本日は、「炎症性皮膚疾患の分子標的治療と皮膚マイクロバイオーーム」というテーマでお話しさせていただきます。

まず、皮膚マイクロバイオーームについて簡単にご説明します。ヒトの皮膚には、細菌、真菌、ウイルスといった多様な微生物が常在しており、部位ごとに異なる生態系を形成しています。皮膚マイクロバイオーームは大きく、脂漏部位、乾燥部位、湿潤部位、そして足底を含む足部の 4 つに分けて検討されることが多く、それぞれに特徴的な微生物叢が存在します。細菌では、*Cutibacterium* 属、*Corynebacterium* 属、*Staphylococcus* 属が多く分布し、真菌では、足

を除く多くの部位で *Malassezia* 属が皮膚表面の主要な構成真菌となっています。これらの微生物は単なる付着物ではなく、皮膚の免疫応答や皮膚バリア機能と密接に関わりながら、宿主との相利共生関係を築いています。



従来、これらの微生物の検出には培養法が用いられてきました。近年では次世代シーケンサーの開発に伴って、細菌や真菌に特異的な遺伝子配列を元に微生物を増幅・検出するアンプリコンシーケンス、検体中に含まれる遺伝子を網羅的に解析するショットガンメタゲノムシーケンス、さらに微生物を培養したのちにホールゲノムシーケンスを行って菌株レベルで解析する方法など、さまざまな手法が皮膚マイクロバイオームの解析研究に用いられるようになっていきます。

皮膚マイクロバイオームにおいて特に注目されているのが、炎症性皮膚疾患との関係です。アトピー性皮膚炎では、フレア時に黄色ブドウ球菌が増加することがよく知られており、菌が産生するトキシンなどによって炎症細胞が皮膚へリクルートされ、炎症が増悪することが報告されています。さらに興味深いことに、菌が産生するプロテアーゼが神経を直接刺激し、痒みを誘発することも明らかになってきました。アトピー性皮膚炎治療薬である抗 IL-4Rα 抗体製剤デュピルマブの使用により、皮膚における黄色ブドウ球菌が減少することが示されており、これがデュピルマブの治療効果の一因として注目されています。また、皮膚真菌叢にも変化がみられます。健常皮膚では *Malassezia* 属が優勢ですが、重症アトピー性皮膚炎ではその割合が低下する、いわゆるディスバイオーシスの状態となります。私たちの検討でも、デュピルマブ治療により、細菌叢のみならず真菌叢も是正される可能性が示されました。アトピー性皮膚炎患者 19 例を対象に、耳介後面の皮膚真菌叢を治療前後で比較したところ、治療後には *Malassezia* 属の占有率が増加する傾向がみられ、とくに治療前に *Malassezia* 属が少なかった症例で顕著な増加を認めました。さらに種レベルでみると、*M. restricta* が増加し、*M. globosa* が減少する傾向がみられ、これらのバランスが是正されている可能性が示唆されました。一方で、デュピルマブ投与中にしばしば経験する顔面紅斑については、*Demodex* の増加が関与している可能性を示す報告が出てきています。*IL4ra* 遺伝子をノックアウトしたマウスにおいては皮膚の *Demodex* が増加し、結果として 2 型炎症が増強することが示されており、この副作用のメカニズムを考えるうえで興味深い知見といえます。

### **IL-17 阻害剤投与前後の皮膚細菌叢変化**

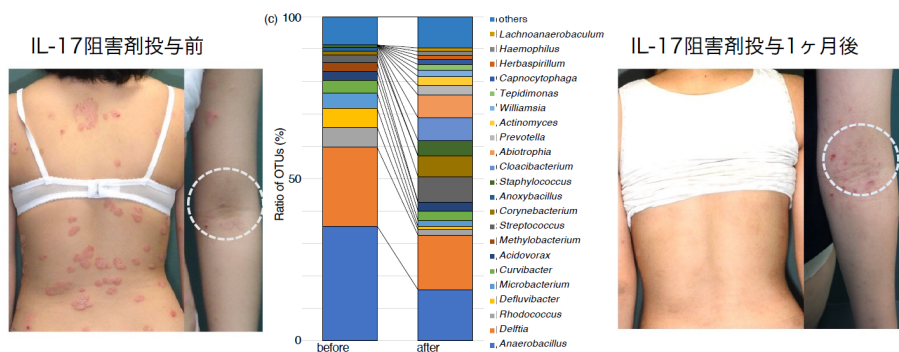
次に、乾癬に話を移します。乾癬は、IL-23/IL-17 軸を中心とした免疫異常を本態とする皮膚疾患です。皮膚マイクロバイオームとの関係は、まだ十分に解明されているとはいえませんが、たとえばマウスに表皮ブドウ球菌を塗布すると Th17 細胞が皮膚へリクルートされるという研究結果もあり、乾癬と皮膚マイクロバイオームとの関連は、今後さらに明らかになっていくものと考えられます。アトピー性皮膚炎のみならず、乾癬においても黄色ブドウ球菌との関連が示唆されています。乾癬皮膚における *Staphylococcus* 属の定着・感染は、健常皮膚と比較したメタ解析の結果、リスク比 5.5 と著明に上昇していることが示されました。さらに乾癬患者では、皮膚における黄色ブドウ球菌のコロニー形成が PASI スコアと相関するという報告もあります。近年、乾癬に対する IL-17 阻害薬使用中

に、湿疹・皮膚炎を発症する症例をしばしば経験します。そのメカニズムは未だ明らかではありませんが、私たちが経験した症例では、IL-17 阻害薬使用後に湿疹が出現した時点で、黄色ブドウ球菌の増加を伴う皮膚細菌叢の変化がみられ、湿疹発症への関与が疑われました。*IL17ra* ノックアウト

マウスで皮膚炎が認められますが、それが黄色ブドウ球菌の増加に起因することを示した基礎研究結果もあるため、この病態仮説を支持する知見と考えられます。皮膚真菌叢については、乾癬病変部皮膚では *Malassezia* の減少と真菌叢の多様性の増加が報告されています。また、IL-17 阻害薬使用中の乾癬患者では、粘膜カンジダ感染症の増加がよく知られています。これは、IL-17 が真菌防御に重要な役割を果たしているためであり、免疫経路の遮断が感染症リスクに直結する好例といえます。

## IL-17阻害剤投与前後の皮膚細菌叢変化

- 皮膚細菌叢：16Sメタゲノム解析



Hattori N, Koike Y, Murota H. *J Dermatol*. 2023; Jan;50(1):104-106

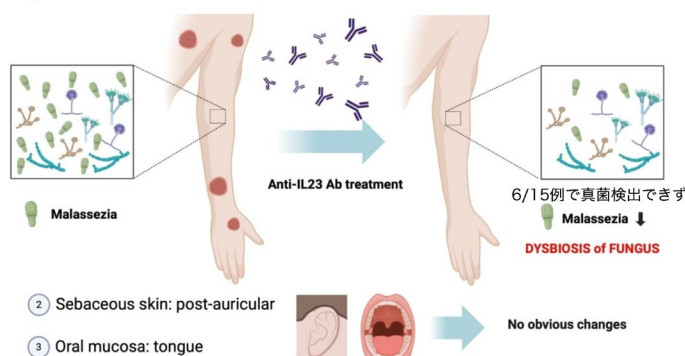
## IL-23 阻害剤使用前後の皮膚真菌叢変化

それでは、IL-17 あるいは IL-23 シグナルを阻害すると、ヒトの健常な皮膚真菌叢はどのように変化するのでしょうか。私たちの検討によると、*Malassezia* が豊富な顔面皮膚では、IL-17 阻害薬および TNF 阻害薬による真菌叢の大きな変化は認めませんでした。一方で、IL-23 阻害薬使用前後の肘窩皮膚、耳介

後面皮膚、舌表面粘膜の真菌叢を比較・検討したところ、肘窩皮膚においてはアトピー性皮膚炎に類似した *Malassezia* 属の減少を認め、一部の症例では真菌 DNA 自体が検出されなくなるなど、局所真菌環境の変化が示唆されました。ただし、この変化が臨床的にどのような意味を持つのかについては、今後のさらなる検討が必要です。

## IL-23阻害剤使用前後の皮膚真菌叢変化

- ① Moist skin: antecubital fossa



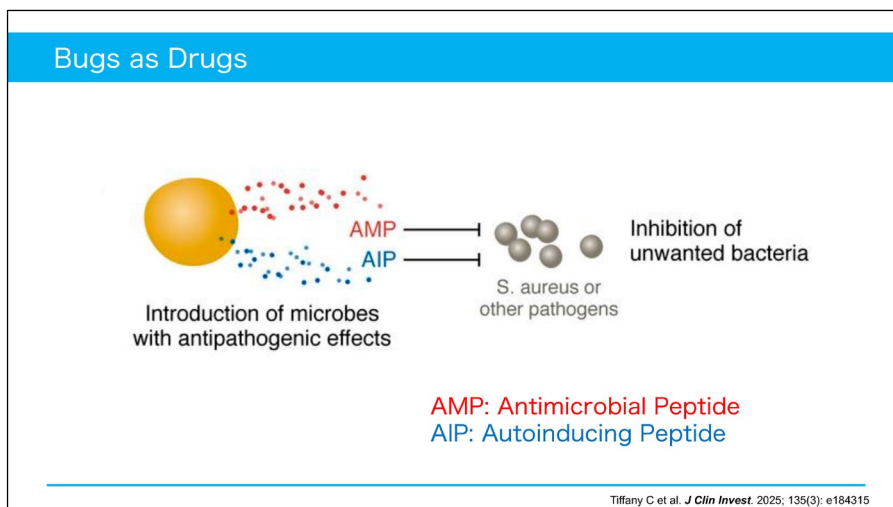
Koike Y et al. *Allergol Int*. 2025 Jan;74(1):72-77

## 今後の展望

最後に、皮膚マイクロバイオーーム研究の今後の展望についてお話しします。近年、“Bugs as Drugs”、すなわち「微生物を薬として利用する」という考え方が、皮膚領域でも注目されています。有害な微生物が皮膚炎に関わるのであれば、逆に有益な皮膚常在菌を利用して疾患の治療や再燃予防を行おう、というアプローチです。実際、欧米

では、アトピー性皮膚炎に対する有益な *Staphylococcus* 属の外用療法が、黄色ブドウ球菌の増殖を抑制することで治療効果をもたらす可能性が、臨床試験の中で示されつつあります。

皮膚マイクロバイオーームは、単なる背景因子ではなく、免疫、炎症、そして治療に深く関与する重要なプレイヤーです。また、分子標的治療は免疫系だけでなく微生物叢にも影響を与え、その変化が有効性や副作用に関与している可能性があります。今後は、免疫と皮膚微生物の統合的理解に基づいた、新しい治療戦略の構築が期待されます。



「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maruho\\_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/)