

1. アトピー性皮膚炎と皮膚のバリア機能

光石 幸市*

アトピー性皮膚炎の成立に関わる重要な因子として、抗原に対する生体の過剰反応、すなわち①免疫学的な異常とアトピックドライスキンに代表される②皮膚粘膜のバリア機能の異常が挙げられる。③抗原の進入による④炎症反応の発生と⑤皮膚のバリア機能の破壊は悪循環を引き起こし、アトピー性皮膚炎の悪化に主要な役割を果たしていると考えられ、現在のアトピー性皮膚炎の治療はこの①②二元論的な考えに基づいて行われている。

一方、環境抗原の主役であるヒョウヒダニ類はヒトの一般生活のいたるところに生息し、われわれの外界と接する臓器、皮膚や気道は常にそれらの死骸や排泄物に含まれる抗原物質にさらされている。ヒョウヒダニ類より分離されたアレルゲンのうち、もっともよく知られ研究の進んでいるものはDer f1であるが、この蛋白はアレルゲンであると同時にプロテアーゼとしても働くことが明らかになっている。Der f1はヒョウヒダニの排泄物中に最も多く含まれ、われわれが日常最も接触しうる抗原といえる。Der f1のもつプロテアーゼ活性が生体に与える影響については、たとえば気道上皮細胞において、サイトカイン産生を刺激することが知られている。皮膚においても、プロテアーゼ活性を持つダニ抗原が表面に付着した場合に、角質細胞に何らかのダメージが与えられることは想像に難くない。しかもダニ抗原は、近代の気密性の高まった住宅環境の中で、畳、床、絨毯、寝具などいたるところで増加している。

そこでわれわれは、ヌードマウスの背部皮膚にDer f1を密封塗布し、それが表皮バリア機能の障害に与える影響を検討した。その結果、プロテアーゼ活性をもつDer f1を塗布したマウスにおいては、背部皮膚のバリア機能障害が確認された。すなわち、環境抗原の代表的な物質であるDer f1は生体に侵入しアレルギー反応を惹起するのみならず、付着した表皮のバリア機能の障害を引き起こす可能性が示唆された。臨床医療の現場では、アレルギー性疾患の治療や生活指導において防ダニ対策が行われ、比較的高い効果をあげているが、その背景には、ダニ抗原対策が、先に述べた二元論的発想の双方をターゲットにした治療になっているからかもしれない。

Atopic dermatitis and barrier dysfunction of the skin

KOUICHI MITSUISHI Department of dermatology, Atopy research center, Juntendo University



*みつしい・こういち：順天堂大学医学部皮膚科助手。平成12年順天堂大学大学院医学研究科修了。平成13年現職。

Key words

アトピー性皮膚炎
ダニ抗原
プロテアーゼ
バリア機能破壊

はじめに

アトピー性皮膚炎(Atopic dermatitis ; 以下 AD)は幼小児期に始まり，寛解と増悪を繰り返しながら慢性に経過する，湿疹を主体とした皮膚炎群である．

臨床症状として，乳児期に顔面頭部の乳児湿疹様の湿潤性病変より始まり，小児期には軀幹四肢の乾燥性病変，やがて成人期になると頸部の色素沈着や顔面紅斑など，年齢により皮膚炎の好発部位や性状に変化があること

を特徴とする．また，非常に強力な痒みを伴うのも特徴的で，AD の成因と悪化に関して重要な役割を果たしていると考えられている．

現在 AD の病態論は，主として外来より侵入してくる抗原に対するアレルギー反応，すなわち免疫学的異常と，アトピックドライスキンに代表される皮膚バリア機能異常の二元論的に考えられている(図 1)．つまり，抗原やさまざまな刺激が侵入しやすい肌質と，それらに対して過敏に反応しやすい体質を持っていると考えられる．

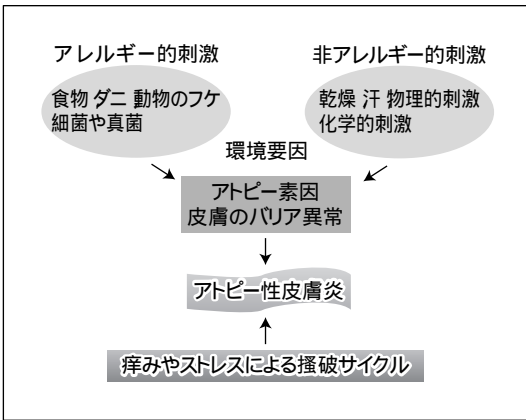


図 1 アトピー性皮膚炎の成因

1. 皮膚のバリア機能とアレルゲン：ダニ抗原を中心に

これまで述べたように，AD 患者の皮膚は乾燥を呈していることが多く，アトピックドライスキンと呼ばれる．皮膚のバリア機能は主に角質層(セラミドに代表される角層間脂質や天然保湿因子)やその表面を覆う皮脂膜により担われている．それらが正常に機能することで体内からの水分の喪失を防ぎ，外界からのさまざまな刺激や物質の侵入を防いでくれる(図 2)．ところが，バリア機能の破綻

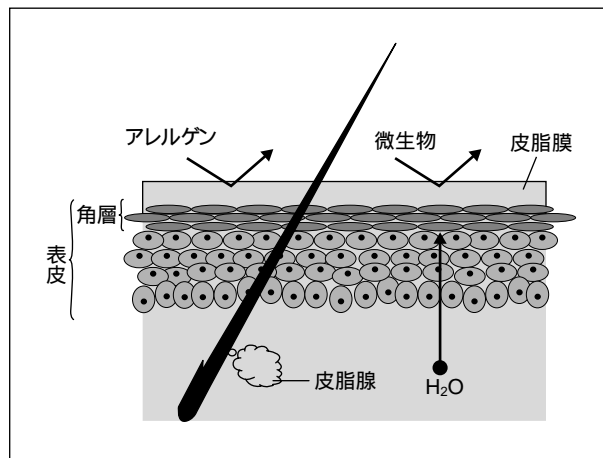


図 2 正常皮膚におけるバリア機能

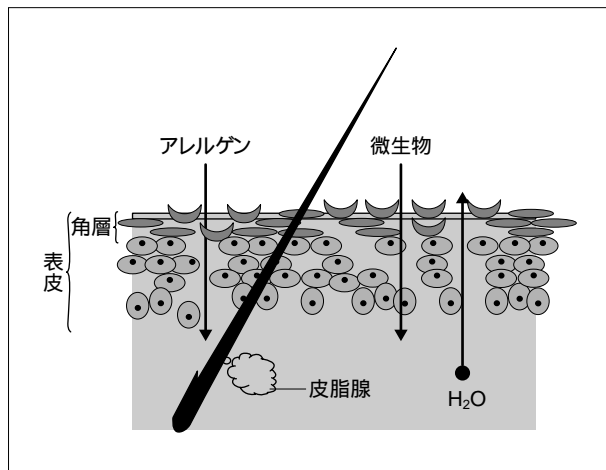


図3 ドライスキンにおけるバリア機能

した皮膚では、水分が失われ、アレルゲンをはじめとする物質やさまざまな刺激の侵入を許してしまう(図3)。特にAD患者の多くに認められるアトピックドライスキンにおいてはこの傾向が顕著で^{1,2)}、アレルゲンや刺激の侵入と湿疹の発症、悪化、痒みの誘発が悪循環的に作用し、難治性の病態を形成している。

ADの悪化因子は、ハウスダスト、ダニ、食物や真菌、細菌といったアレルゲンと、汗や乾燥、ストレス、繊維などの物理刺激、石鹼やシャンプー、整髪料などの化学物質による刺激が挙げられる。これら日常のさまざまな刺激があいまって、ADの複雑な病態を形成している。特にハウスダスト、ダニ抗原は最もわれわれの生活の中に広く存在し、ADのみならずアレルギー性鼻炎や気管支喘息においても非常に重要な原因、増悪因子として従来から数多くの報告がなされている。

わが国の住宅内には多種類のダニが生息しているが、近年最も数多く見いだされるダニはチリダニ科に属するダニである。このチリダニ科のダニは室内塵中の総ダニ数の50~90%を占めている。中でも、アレルギーを誘発するダニはチリダニ科のヤケヒョウヒダニ

(*Dermatophagoides farirnae*)とコナヒョウヒダニ(*Dermatophagoides pteronyssinus*)である。これらダニの虫体破片や排泄物の中に非常に多くのアレルゲンとなる成分が含まれており、WHO(世界保健機関)のAllergen Nomenclature Systemに登録されているものに限っても³⁾、Der p 1/Der f 1からDer p 10/Der f 10までの10グループに及ぶ(表)。1~10までの各グループにおいて、ヤケヒョウヒダニ由来のDerf蛋白とコナヒョウヒダニ由来のDerp蛋白は、互いに抗原として非常に高い免疫学的交差性を有していると考えられている。したがって、臨床的にはヤケヒョウヒダニとコナヒョウヒダニは同じ抗原であると見なすことできる。

これらの抗原はいずれも分子量数万前後の蛋白質で、多くは皮表ケラチンを含むタンパクを破壊するプロテアーゼ活性を有している酵素である。つまり、ダニの生存に必須の酵素蛋白質が、われわれの角層を破壊・侵入しアレルゲンともなっているのである。特にGroup 1アレルゲン(Der f 1/Der p 1)のシステインプロテアーゼ活性がアレルギー発症に関連があるのではないかとこの仮説が近年提唱

表 WHO のリストに登録されているヤケヒョウヒダニ，コナヒョウヒダニ由来のアレルゲン

アレルゲン名	分子量 (kDa)	本来の機能
Der p1/Der f1	25	システインプロテアーゼ
Der p2/Der f2	14	(epididymal protein)
Der p3/Der f3	25	トリプシン
Der p4	60	アミラーゼ
Der p5/Der f5	14	不明
Der p6/Der f6	25	キモトリプシン
Der p7/Der f7	22	不明
Der p8	26	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Der p9	24	コラゲナーゼ
Der p10/Der f10	36	トロポミオシン

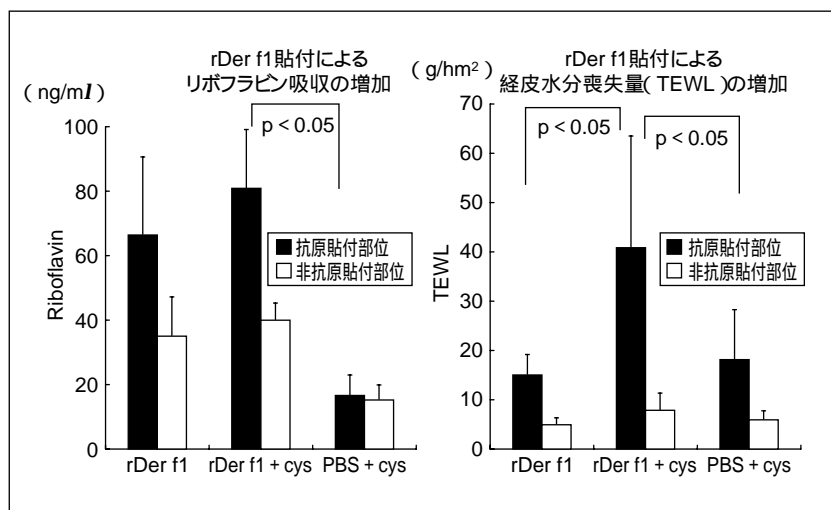


図4 Derf1のプロテアーゼ作用は，皮膚のバリア機能を低下させる

され，いくつか成果が報告されている⁴⁻⁸⁾。これらの事実から，少なくとも Der p1 に関しては「アレルゲン自体の性質によりアレルギーになりやすくなる」ことが示唆される。

そこでわれわれは，ダニ抗原の持つプロテアーゼとしての機能が皮膚のバリア機能を破壊する可能性があるのではないかと考え，Der p1 と同じグループ1 アレルゲンである Der f1 を用いて，そのプロテアーゼ活性がバリア機能に与える影響を検討した。バリア破

壊の具合を定量的に判断する指標としてリボフラビン法を用いた⁷⁾。リボフラビン法は経皮的に低分子の蛍光物質であるリボフラビン，すなわちビタミン B₂ を染み込ませ，角質層に浸透した量をその蛍光強度を測ることで皮膚のバリア破壊を評価する方法である。また，従来からの方法である TEWL (Trans epidermal water loss: 経皮水分喪失量) も測定し，並べて比較検討した。その結果，ヌードマウス背部皮膚において，プロテアーゼ活性

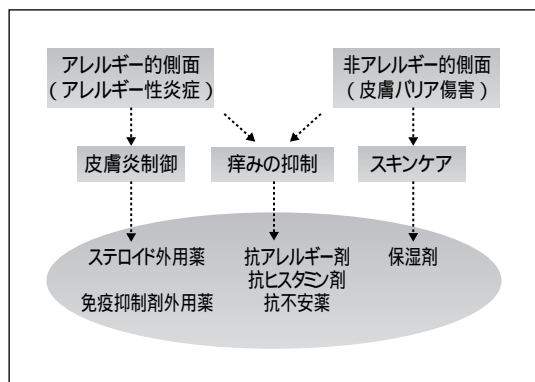


図5 アトピー性皮膚炎治療のストラテジー

型 Derf 1 を塗布したものはコントロールに比べてバリア破壊が亢進することが確認された(図4)。この結果は、ダニ抗原が非常に多い環境においては、皮膚に付着したダニ抗原のもつプロテアーゼ作用により皮膚のバリア機能が一定の障害を受ける可能性があることを示唆しており、引き続きさらなる抗原やささまざまな刺激の侵入と皮膚炎の悪循環を形成することが考えられる。

おわりに

現在,AD の治療は主に病態論に基づき,次のように行われている(図5)。まず,皮膚炎の沈静化を目的にステロイド外用薬が用いられる。近年,ステロイド外用薬の顔面への使用限界から,タクロリムス水和物が使用される症例もある。また,繰り返し引き起こされる痒みを抑える目的で,抗ヒスタミン剤や抗アレルギー剤を内服させる。そして皮膚の易刺激性の原因となるアトピックドライスキンに対しては,さまざまな保湿剤を使用することでこれの改善に努める。

これら薬物治療に加えて,食物や環境抗原,刺激やストレスをはじめとする悪化因子に対する注意や除去指導を行うことも重要である。

従来,室内環境におけるダニ対策は,アレルゲンを減少させ,アレルギー反応を軽減する目的でさまざまな工夫とともに行われてきた。今回のわれわれの実験結果から,ダニ抗原の肌への付着を減らすことは,アレルギー炎症対策のみならずバリア破壊の原因となる要因を減らすことで,肌質を守るスキンケアの一助となるかもしれない。

〔文献〕

- 1) Ogawa H, Yosike T: A speculative view of atopic dermatitis: barrier dysfunction in pathogenesis. *J Dermatol Sci* 1993; 5: 197-204.
- 2) Imokawa G, Abe A, Jin K, et al: Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor for ceramide deficiency? *J Invest Dermatol* 1991; 96: 1242-1249.
- 3) King TP, Hoffman D, Lowenstein H, et al: Allergen nomenclature. *Bull WHO* 1994; 72: 797-786.
- 4) Shakib F, Sholz O, Shwell H, et al: A mite sensitive; cleavage of CD23 and CD25 by Derp 1 enhances allergenicity. *Immunol Today* 1998; 19: 313-316.
- 5) Gough L, Schulz O, Sewell HF, et al: The cysteine protease activity of the major dust mite allergen Derp 1 selectively enhances the immunoglobulin E antibody response. *J Exp Med* 1999; 190: 1897-1902.
- 6) Comoy FE, Pestal J, Duez C, et al: The house dust mite allergen, Dermatophagoides pteronyssinus, promotes type 2 responses by modulating the balance between IL-4 and IFN-gamma. *J Immunol* 1998; 160: 2456-2462.
- 7) Sakata Y, Arima K, Takai T, et al: The squamous cell carcinoma antigen 2 inhibits the cysteine protease activity of a major mite allergen, Der p1. *J Biol Chem* 2004; 279: 5081-5087.
- 8) Takai T, Mineki R, Nakazawa T, et al: Maturation of recombinant mite allergen Der p1 and Der f1, and its implication in the blockade of proteolytic activity. *FEBS Letters* 2002; 531: 265-272.
- 9) 奥田峰広, 吉池高志, 小川秀興: リボフラビンを用いた角層バリア機能評価法, 日皮会誌 1999; 109: 2103-2109.

質 疑 応 答

座長 (小川) どうもありがとうございます。アトピー性皮膚炎の患者さん、特に成人型ではほとんどの方でダニ抗原に対する抗体が陽性で、個体によってはその多寡が臨床像と結びつきます。そしてそれが抗原として自らアトピー性皮膚炎の病像と関係しますが、まずプロテアーゼとして皮表角層プロテインを消化、バリアを破壊する。すなわちタバコの火が焼け跡をつくるように入りこみ、免疫系に触れ、そして以後の免疫反応を惹起、悪化させているということです。

善本知 (兵庫医大) 皮膚バリアとアトピー性皮膚炎というのは私も非常に興味のあるところですが、実はダニ抗原の Der f1 がシステイン プロテアーゼを持っているということは前からよく知られています。先生のお話は、システイン プロテアーゼがバリアを破壊するということでしたが、私はそういった直接的な作用ではなく、システイン プロテアーゼが細胞を活性化し、サイトカインなどの伝達物質を出すのではないかという発想を持っていました。実際にダニ抗原のシステイン プロテアーゼが、バリアを破壊する以外の機能があるか教えてください。

光石 皮膚領域ではないのですが、気道系

の上皮細胞に対してシステイン プロテアーゼ活性を持ったダニ抗原を反応させたときに、いくつかのサイトカインが出ることはわかっています。

善本 それ Th2 サイトカインかどうかは覚えておられませんか。

光石 確かインターフェロンだったと思います。

平井浩一 (東大) ちょっと本筋をはずれますが、非アレルギー的な刺激ということでは、紫外線の位置づけはどのようになっているのでしょうか。

光石 紫外線を用いた治療は、われわれの順天堂大学皮膚科が得意とする治療法で、UVA と、最近では波長の領域の短い narrow band UVB 療法とがあります。これはやはり紫外線の持つ免疫抑制作用が非常によく反映されている結果だと思います。ただ、アトピー性皮膚炎全体では数%いるかだと思いますが、たまたま紫外線に対する過敏を合併する患者さんには行えません。そういう方は往々にして真っ白な肌をしていて、日に焼けると真っ赤になって腫れるといわれます。そういう患者さんは避けられたほうがよいと思いますが、大部分の患者さんは、日光浴によって湿疹はよくなります。

座長 どうもありがとうございました。



おがわ・ひでおき：順天堂大学学長。昭和41年順天堂大学医学部卒業。昭和51年順天堂大学医学部皮膚科学助教授。昭和56年同主任教授。平成8年順天堂大学医学部長。平成12年現職。主研究領域／アトピー性皮膚炎。遺伝性皮膚疾患。自己免疫性皮膚疾患。皮膚真菌症等。