

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2011年11月10日放送

「酒皰の発症メカニズムとその最新知見」

自然免疫機構の皮膚疾患に与える影響

東北大学大学院 皮膚科准教授  
山崎 研志

## はじめに

本日は、「酒皰の発症メカニズムとその最新知見：自然免疫機構の皮膚疾患に与える影響」と題しまして、酒皰の病態に関する研究成果を紹介しつつ、自然免疫機構が如何に皮膚病態に影響を与えるかについてお話しします。

## 酒皰の病因・病態の研究概要

現在のところ、酒皰の一義的病因は不明とされています。酒皰の臨床知見や患者の観察から、複数の因子の酒皰病態への関与が論じられてきました。温熱刺激、紫外線を含む日光照射や血管拡張を増強させるアルコール摂取は、酒皰症状の紅斑や発作性発赤を誘導し、さらに酒皰の主徴の一つである毛細血管拡張を増悪させます。酒皰の顔面皮膚、特に脂腺や毛包に容易に確認されるアクネ桿菌や毛包虫も、酒皰病態への関与が議論されていますが、肯定的結果と否定的結果が報告されており、酒皰発症の病因とまではいえません。これまでの報告は、外界の環境や微生物は、酒皰の病態において何らかの影響を及ぼすが、外界からの刺激が単独で酒皰病態を形成するものではないということを示唆しています。

外界からの刺激は生体の自然免疫機構を活性化させます。酒皰の好発部位である顔面皮膚は、他の部位に比して被覆されることが無く、常に外界に露出され、特に自然免疫の影響を受けやすい場所とも言えます。そこで、私は、皮膚の自然免疫機構に着目し、酒皰病態を考察しました。その結果、自然免疫機構により誘導される抗菌ペプチド、カセリサイディンの酒皰病態への関与が示されましたので、ここに紹介いたします。

## 酒皰の皮膚での抗菌ペプチド・カセリサイディンの発現増加

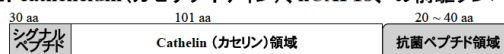
通常、正常の皮膚では、カセリサイディンはほとんど検出されないか、顆粒層から角化層にごくわずかに認める程度です。創傷や微生物感染のような危険信号が生じると、皮膚表皮細胞は速やかに、かつ大量にカセリサイディン抗菌ペプチドを誘導します。一方、酒皰の表皮ではカセリサイディンの発現が常時増加しており、その発現は表皮全細胞層に確認されました。抗菌ペプチドであるカセリサイディンが高発現しているにもかかわらず、酒皰病変部からアクネ桿菌や表皮ブドウ球菌などの菌体が容易に検出されることは、興味深いことでした。なぜなら、この結果は、カセリサイディンが抗菌ペプチドとして機能していない可能性や、カセリサイディンが抗菌作用以外の機構で酒皰病態に関与している可能性を示唆したからです。そこで、酒皰皮膚でのカセリサイディン抗菌ペプチドが、どのような形態なのかを詳しく調べました。

## 酒皰皮膚に発現するカセリサイディン・抗菌ペプチド・パターン

カセリサイディン抗菌ペプチドは、まず細胞から抗菌活性のない前駆蛋白質として産生・分泌されます。局所のタンパク分解酵素の作用により前駆タンパク質のC末端部分が切り出されて、約20から40アミノ酸の抗菌活性を持つペプチドとなります。このC末端部分の約20から40アミノ酸のペプチドを一般的にカセリサイディン抗菌ペプチドと呼びますが、長さの異なるペプチドは、それぞれ特有の抗菌活性や作用を持ちます。酒皰皮膚のカセリサイディン・ペプチドのアミノ酸配列を質量分析で解析しますと、興味深いことに、調べた全ての酒皰患者で共通したカセリサイディンのペプチド発現パターンを示しました。これらの酒皰カセリサイディン・ペプチドは、正常皮膚では検出されません。すなわち、酒皰皮膚ではカセリサイディンの全体発現量が増えると共に、カセリサイディン・ペプチドの酵素による切断パターンが、正常皮膚のものとは異なっていることが明らかになりました。

### カセリサイディンの前駆蛋白と代表的抗菌ペプチドの構造

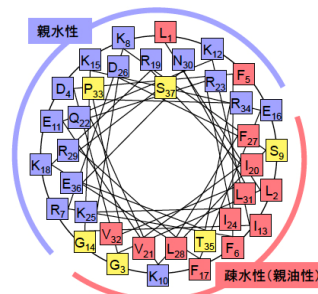
#### a: ヒトcathelicidin(カセリサイディン)、hCAP18、の前駆タンパク構造



#### b: 代表的ヒトcathelicidin抗菌ペプチド、LL37のアミノ酸配列

LL37: LLGDFFRKSKKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES

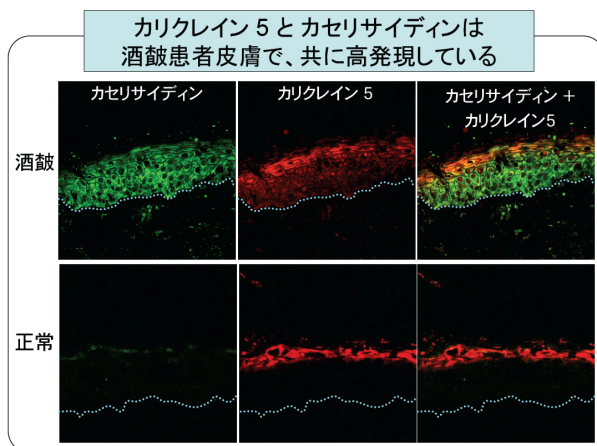
#### c: LL37のαらせん構造



## 酒皰皮膚でのタンパク分解酵素活性増加

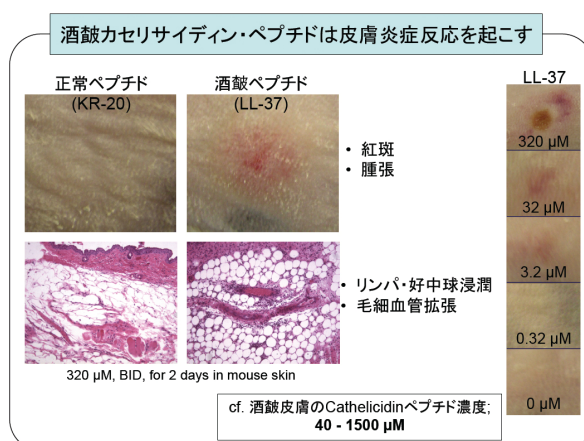
次に、なぜ酒皰の皮膚では、正常皮膚とは異なるカセリサイディン・ペプチドが産生されるのかを紹介します。前述のように、カセリサイディンは不活性型の前駆タンパク

質として分泌され、局所のタンパク分解酵素により切断されます。私は、皮膚ではセリン・プロテアーゼであるカリクレイン5が主要なカセリサイディン切断酵素であることを見いだしておりましたので、酒皸でのカリクレイン5の発現を確認しました。酒皸皮膚のカリクレイン5蛋白の発現は、カセリサイディンの発現と平行して表皮全層性に確認されました。正常表皮でのカリクレイン5が、表皮顆粒層から角化層に限局して分布するのに対し、酒皸表皮ではカリクレイン5が異常発現しているといえます。さらに、酒皸皮膚では高いタンパク分解酵素活性を有していることも確認しました。すなわち、酒皸皮膚ではカリクレイン5の異常発現とタンパク分解酵素活性の増加により、カセリサイディン・ペプチドの酵素切断パターンの変化が来されたと考えられます。



### 酒皸カセリサイディン・ペプチドによる皮膚炎症惹起

では、酒皸カセリサイディン・ペプチドの病理学的意義は何でしょうか。その意義を検証するために、酒皸カセリサイディン・ペプチドをマウス皮下に投与し、皮膚病理を検証しました。酒皸カセリサイディン・ペプチドの投与により、局所の肉眼的紅斑を確認し、病理組織学的には炎症細胞浸潤と血管拡張が、誘導されることを見いだしました。すなわち、酒皸カセリサイディン・ペプチドの皮下投与によって、ヒト酒皸の病理組織に類似の反応がマウス皮膚で誘導されることが分かりました。さらにカリクレイン5をマウス皮膚に投与すると、酵素切断された活性型カセリサイディン・ペプチドの誘導とともに、皮膚炎症反応が惹起されることも確認できました。カリクレイン5による皮膚炎症反応は、カセリサイディン欠損マウスの皮膚では確認されませんでした。これらにより、カセリサイディン・ペプチドとカリクレイン5の異常増加によって、酒皸類似の皮膚炎症反応が誘導されることが証明されました。



### 酒皸臨床・治療方法からの検証

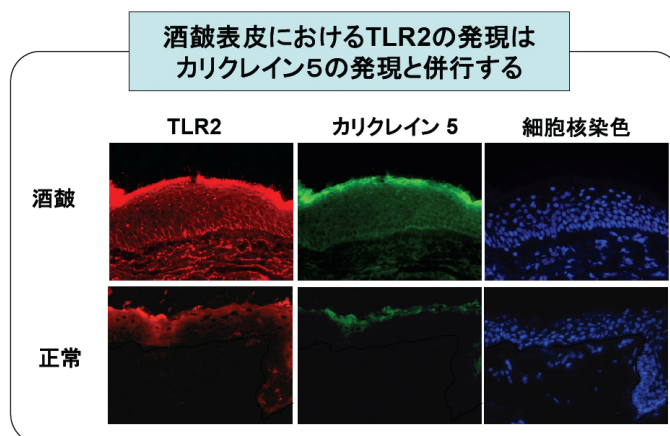
時間の都合で詳細は省きますが、自然免疫受容体である Toll 様受容体・TLR2 が酒皸皮膚では優位に高発現しており、TLR2 高発現が外界の刺激に対する感受性を高め、酒

皰皮膚でのカセリサイディンとカリクレイン5の高発現を来していることも判ってきました。以上のことから、酒皰における自然免疫機構の作用をまとめると次のようになります。

- ① 酒皰表皮では、TLR2 が高発現している。
- ② TLR2 は、カセリサイディンとカリクレイン5 を表皮角化細胞に誘導する。
- ③ カセリサイディンとカリクレイン5 の共発現が酒皰型カセリサイディン・ペプチド・パターンを形成する。
- ④ 酒皰型カセリサイディンは皮膚炎症を誘導する。

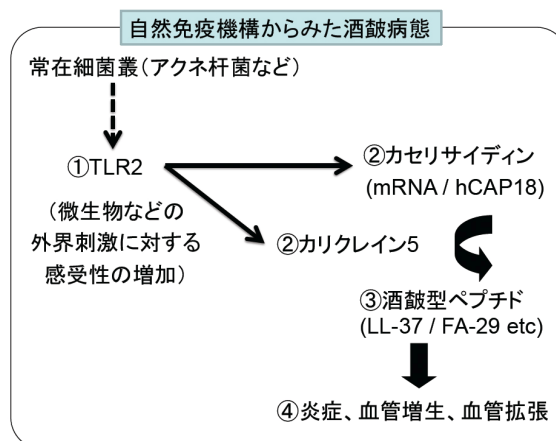
これらの発見が、クリニックでの酒皰治療にどの様に関連しているかを少し紹介いたします。

テトラサイクリン系抗菌剤は、抗菌作用を示さない低用量で酒皰治療に用いられますが、その作用機序は不明でした。最近の知見では、テトラサイクリン系抗菌剤の作用の一つにタンパク分解酵素に対する阻害作用が確認されています。酒皰に対する低用量テトラサイクリン系抗菌剤の効能は、酒皰におけるカリクレイン5 とタンパク分解酵素活性の増加に対する抑制作用であることが予測され、予備的実験ではその作用が確認できました。また、米国で使用が認められているアゼライン酸も、表皮細胞のカリクレイン5 の発現に影響を与えることも分かりました。レチノイドは、TLR2 の発現を抑制することが知られています。このように既存の酒皰治療薬の効果の一部は、自然免疫からカリクレイン5 に至る経路に対する作用として説明できます。



### 自然免疫機構の酒皰とその類縁疾患における影響

本日お話ししましたことは、自然免疫機構が外界に対する防御機構だけではなく、酒皰では皮膚炎症誘導機構として働いているということです。TLR2 は細菌等の微生物の認識に関わる分子であり、酒皰病態研究で繰り返し議論されてきた微生物と酒皰皮膚との接点となります。



TLR2 の皮膚疾患への関与は、酒皰類似疾患である痤瘡やステロイド皮膚炎でも指摘されています。痤瘡の増悪因子であるアクネ桿菌は効率的に TLR2 を活性化しますし、ステロイドは表皮細胞での TLR2 の発現を誘導します。すなわち、酒皰とその類縁疾患の病態の少なくとも一部は、自然免疫応答の変化もしくは異常により説明できます。しかしながら、なぜそもそも自然免疫機構の異常が起こりうるのかなど、酒皰の病態そして皮膚の自然免疫機構そのものについてもまだ不明な点が多くあります。更なる皮膚自然免疫機構の理解が、皮膚疾患病態理解の一助になるでしょう。

以上、酒皰病態における自然免疫機構の関与について紹介いたしました。