

マルホ皮膚科セミナー

2020年4月6日放送

「第68回日本アレルギー学会 ⑥ シンポジウム13-1

大気汚染物質による皮膚炎発症メカニズム」

信州大学大学院 皮膚科

講師 小川 英作

はじめに

近年の研究の進歩により、アトピー性皮膚炎の病態が深く理解されてまいりました。本日は大気汚染による発症メカニズムについてお話しします。

アトピー性皮膚炎とは

アトピー性皮膚炎は、日本では小児の10%以上で罹患しています。アトピー性皮膚炎の湿疹病変は、様々な因子で増悪し、慢性的にみられます。

日本皮膚科学会の2018年版のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインでは、「アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、癢痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。」とあります。アトピー素因とは、「下記①または②、①家族歴・既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、あるいは複数の疾患）、② IgE 抗体を産生し易い素因」です。さらに、アトピー性皮膚炎診断の参考項目として、『血縁家族に気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎の人がいる』、『自分に、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎がある、もしくは

アトピー性皮膚炎

- ・アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、癢痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。
- ・アトピー素因：下記①または②
 - ①家族歴・既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、あるいは複数の疾患）
 - ② IgE 抗体を産生し易い素因

診断の参考項目

- ・血縁家族に気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎の人がいる
- ・自分に、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎がある、もしくはあった
- ・毛孔一致性の丘疹による鳥肌様皮膚
- ・血清IgE値の上昇

（日本皮膚科学会：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016年版より一部抜粋）

あった』、『毛孔一致性の丘疹による鳥肌様皮膚』、『血清 IgE 値の上昇』、以上の 4 つをあげています。これらから、アトピー性皮膚炎の特徴が見えてきます。

『毛孔一致性の丘疹による鳥肌様皮膚』は、バリア機能障害のあることを指しています。家族歴既往歴の他のアレルギー疾患との関係や IgE 抗体を産生しやすいという特徴は、アレルギーとの関連を示唆しています。そして、最大の特徴は頑固な痒みです。

近年、この 3 つの特徴、「バリア機能障害」、「アレルギーという免疫変調」、「痒痒」から、病態の解析が進んでいます。

アトピー性皮膚炎の 3 つの特徴

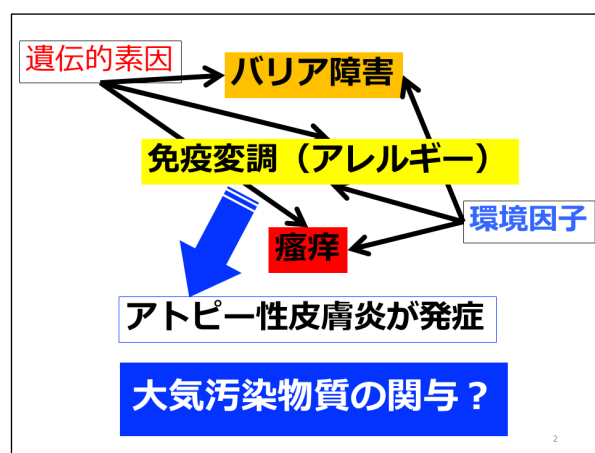
アトピー性皮膚炎は「バリア機能障害」、「アレルギーという免疫変調」、「痒痒」の面から研究が進んでおります。

皮膚は外界との境界であり、バリア機能としての役割を持ちます。皮膚バリア機能は、水分の保持能、アレルギーや細菌・ウイルスの侵入の防御を担っています。これが低下すると、乾燥症状を呈したり、抗原が侵入しやすくなり感作しやすくなったり、膿痂疹やカポジ水痘様発疹症発症のリスクが高くなったりします。バリア機能では、特にフィラグリンが重要です。

2006 年の海外の報告では、アトピー性皮膚炎の約半数にフィラグリン遺伝子の変異を認めています。2009 年の日本からの報告でも 27% でフィラグリン遺伝子変異を認めています。

アトピー性皮膚炎の方は、同時に喘息や花粉症を持っていることが多いです。また、好酸球増多、総 IgE 値高値を伴うことも多いです。このことは、アトピー性皮膚炎がアレルギーと密接に関連していることを示唆しております。免疫担当細胞であるヘルパー T 細胞は、Th1 と Th2 に分けて考えられ、Th2 はアレルギー反応に主に関与しています。Th2 細胞優位になると、IL-4 や IL-5、IL-13 の産生が増加し、好酸球や肥満細胞、B 細胞を通じて、アレルギー反応を強めます。ここに着目したのが、デュピルマブという抗 IL4 レセプター抗体であり、臨床応用され、優れた効果がございます。この他にも、表皮細胞自身が産生するサイトカイン TSLP や IL-33 も Th2 型炎症に関わっています。

アトピー性皮膚炎患者では、通常では痒痒を誘発しない様な刺激でも、痒痒が誘発されます。これを、痒み過敏症、アロネシスといいます。この機序として、アトピー性皮膚炎患者の表皮に末梢神経線維が伸長していることや、表皮細胞にて、伸長抑制に関わるセマフォリン 3A の産生低下、伸長促進に関わる NGF やアーテミンの産生亢進が関わっているのではないかとされています。Th2 が産生する IL-31 も痒痒を直接誘発し、抗 IL-31 抗体も臨床応用されつつあります。



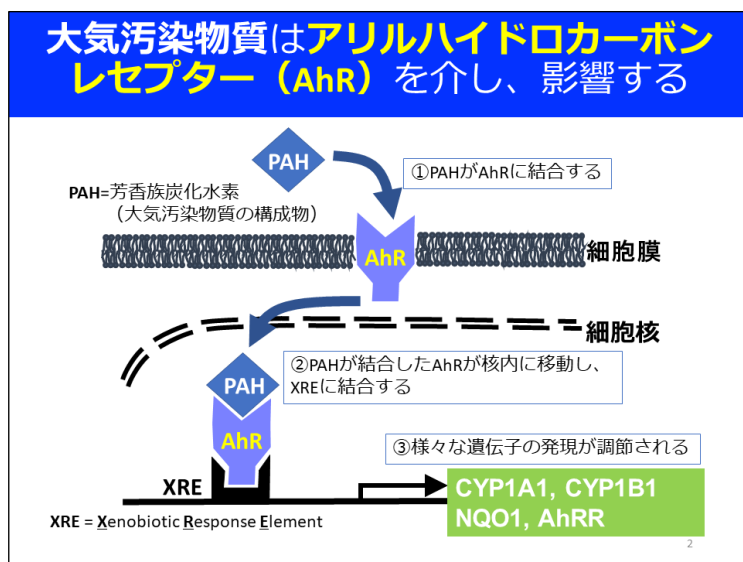
このように病態理解は進んでいますが、発症機序については不明な点が多く残っています。

アトピー性皮膚炎と大気汚染

さて、アレルギー疾患は、患者数が世界的に増加しており、アトピー性皮膚炎患者は、国内に限っても、30年間で倍増しています。近年のアトピー性皮膚炎をはじめとするアレルギー疾患の増加は、遺伝的素因だけではなく、環境要因がとても大きなファクターであると思われます。

環境要因の中で、大気汚染に着目しますと、疫学研究では、大気汚染物質がアトピー性皮膚炎との関連を示唆する多数報告がございます。しかし、メカニズムについては解明されていません。

大気汚染物質は、様々なものから構成されています。この中には非常に小さい粒子状物質も含まれ、その中には排気ガスなどに含まれるPM2.5も含まれます。PM2.5には、芳香族炭化水素に分類されるものが多く含まれています。これらが生体に影響を与えるとき、リガンドとして細胞膜上にあるアリル hidrocarbon 受容体(AhR)に結合し、細胞核内に移行して、特定の遺伝子領域にバインドし転写を活性化させて、下流の特定の遺伝子群を発現させることがわかっています。



私たちは、大気汚染物質とアトピー性皮膚炎の発症が、この AhR を経由して関連しているのではないかと考えました。

大気汚染物質による皮膚炎発症メカニズム

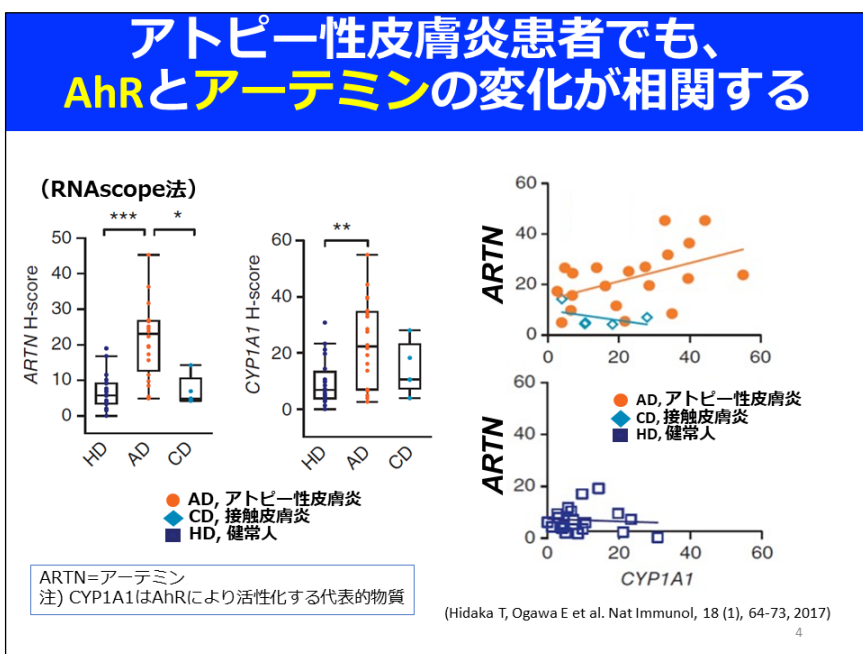
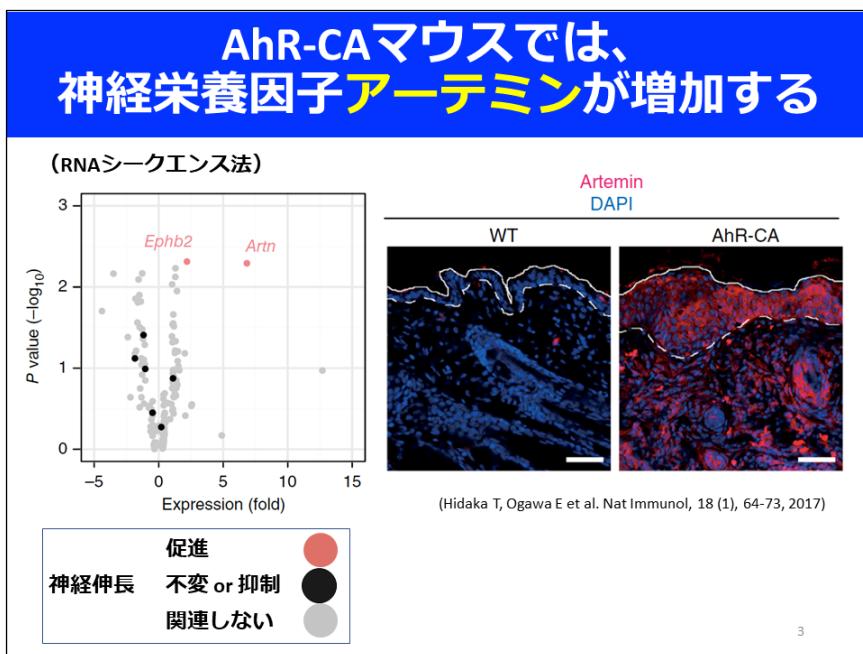
2005年に田内らは、表皮にて、常に AhR が活性化するマウスを作成しました。このマウスは、慢性的に皮膚で大気汚染物質の影響を受ける状況に類似した大気汚染モデルマウスです。田内の発表論文では、AhR-CA マウスは、アトピー性皮膚炎に似た皮膚炎を伴っていました。

そこで私たちはこのマウスの皮膚炎発症メカニズムを詳細に解明することにしました。最初に、AhR-CA マウスの皮膚炎の特徴を解析しました。バリア機能障害、Th2 反応が優位な皮膚炎の発症、アレルギーマーチが起こることを確認しました。表皮で、IL-33、TSLP が増加していることもわかりました。つまり、このマウスがアトピー性皮膚炎モデルマウスであることが確認されました。

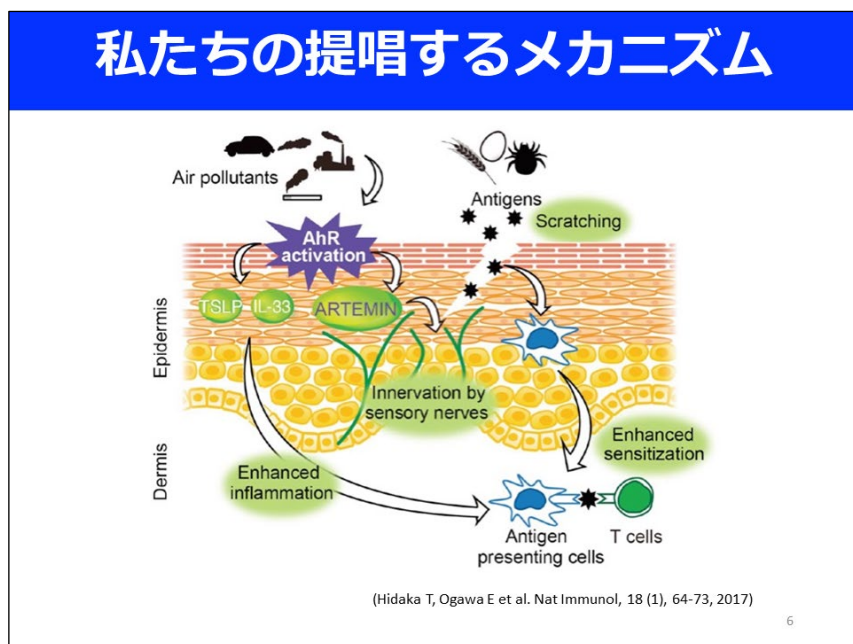
さらに、アトピー性皮膚炎患者の特徴として、かゆみ過敏、アロネシスがありますが、AhR-CA マウスでも確認できました。また、週齢を重ねるごとに、表皮内に神経が伸長していることもわかりました。このことより、AhR-CA マウス皮膚に、神経伸長を促進する因子があることが予想されました。

そこで、AhR 過剰発現により、変化している因子のうちで神経伸長に関与している因子をRNA シークエンス法を用いて、解析したところ、アーテミンを候補として見出しました。実際に、さらに、AhR の抗体を AhR-CA マウスに局注すると、その部分の神経伸長が抑制されることもわかりました。以上のことから、私たちは、アーテミンが神経伸長をさせて、アロネシスを引き起こしていると考えました。

マウスでの現象が、ヒトでも当てはまるか検討しました。RNAscope 法によりヒトの皮膚組織を用いて、AhR の活性化とアーテミンの発現を検討しました。アトピー性皮膚炎患者の皮膚で、AhR が活性化していることとアーテミン発現が増加すること、そして両者に相関関係があることがわかりました。これら、実験結果から、私たちは大気汚染による皮膚炎の発症メカニズムを考えました。



大気汚染物質が皮膚に付着すると、AhRを活性化します。そして、表皮細胞でアーテミンが産生されます。アーテミンは、表皮への神経の伸長を促します。アロネシスが起これ、搔爬行動が促されます。そして、抗原感作を起こしやすくなります。これとは別に表皮でTSLPやIL-33の産生も増加します。最終的にはTh2型の皮膚炎が起こります。そして、この経路のどこかを抑制すると皮膚炎発症を抑えることが期待でき、創薬のターゲットになる可能性があります。



まとめ

アトピー性皮膚炎発症と大気汚染は関連する。

大気汚染物質のうち芳香族炭化水素などは、AhRを通じて、アトピー性皮膚炎発症に寄与している。

AhRを介したシグナリングはアトピー性皮膚炎の治療対象になりうる。

以上です。

この研究は、東北大学医学部医科学分野の日高高徳先生、山本雅之先生との共同研究です。あらためて、御礼申し上げます。