

マルホ皮膚科セミナー

2011年5月5日放送

第25回日本乾癬学会②教育講演1

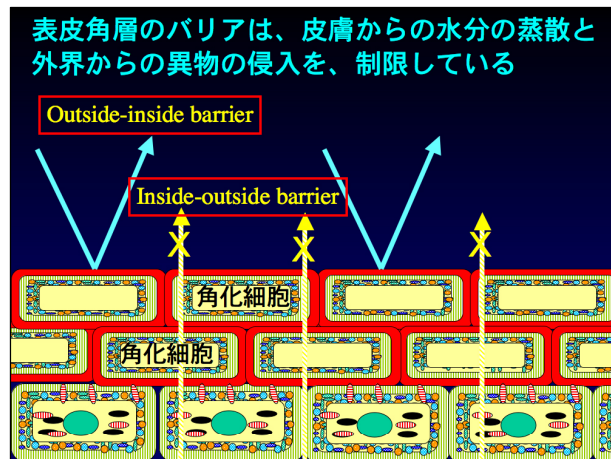
「皮膚バリア機能を手がかりに皮膚疾患を解き明かす」

名古屋大学大学院 皮膚病態学教授

秋山 真志

はじめに

私たちの体表面を覆っている皮膚の最も重要な働きの一つが、外部環境から私たちの体を守るバリア機能です。哺乳類の先祖は、はじめは海中で生活していましたが、数億年前、恐竜たちの一部が陸上で生活するようになり、その後、進化の過程を経て、乾燥した外界に対する皮膚のバリア機能を獲得してきました。それが、私たちの皮膚表面が硬くなる「角化」というメカニズムです。皮膚の角化によって、体表面からの水分蒸散量はコントロールされ、かつ、外界からのアレルゲン等の異物の侵入が防がれています。この皮膚のバリア機能にとって重要な「角化」とは皮膚の表面の表皮、さらにその一番表面にある角層を形成することに他なりません。この角層は死んだ細胞の堆積層で、いわゆる「アカ」の層ですが、この角層が皮膚バリア機能において重要な役割をはたしています。

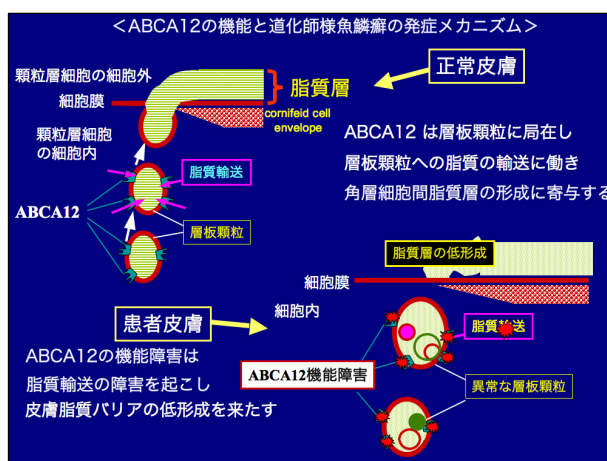


角層のバリア機能の障害によって、さまざまな皮膚疾患が生じます。それらの皮膚バリア障害によって発症する病気のうち、今日は、最も重い遺伝性皮膚疾患である道化師様魚鱗癬と、患者数が多く現代病ともいえる身近な疾患であるアトピー性皮膚炎について、お話いたします。

道化師様魚鱗癬

道化師様魚鱗癬の患者さんは生まれた時から、全身の皮膚が非常に厚い板状の角層に覆われ、硬い皮膚に引っ張られ、まぶたや唇が、めくれあがる等の症状を示します。私たちは、2005年に、この道化師様魚鱗癬がABCA12というタンパクの遺伝子の異常により引き起こされることを明らかにしました。ABCA12は、脂質を運ぶタンパクで、主に皮膚にあります。道化師様魚鱗癬の病因として見つかったABCA12の遺伝子変異は、ABCA12の脂質輸送機能に重大な影響を及ぼします。

皮膚の表面の細胞のなかで、ABCA12がどこで働いているかを、電子顕微鏡を使って調べたところ、皮膚表面を作っている細胞のなかにある層板顆粒と呼ばれる小さな顆粒にABCA12は存在していました。層板顆粒は、皮膚表面の細胞に特有な顆粒で、皮膚バリア形成の要であるセラミド等を運んで、分泌する顆粒です。この層板顆粒によって分泌される脂質や酵素は、皮膚表面のバリアの形成と、そしてさらには、角化して死んだ細胞が、その役割を終えたあと、スムーズにはがれ落ちて行くのに、必要であると考えられています。道化師様魚鱗癬の病因蛋白であるABCA12は、皮膚表面の細胞の層板顆粒の膜に存在し、層板顆粒の内へ脂質を運び、貯め込む働きをしていると考えられます。ABCA12によって運ばれる脂質は、層板顆粒の中に蓄積され、最終的に、皮膚表面の細胞が角化して死ぬ際に、それら脂質を細胞外に放出します。この放出された脂質が、皮膚のバリアの要である皮膚表面の脂質層となります。患者さんの皮膚では、ABCA12の機能障害によって、皮膚のバリアの要である脂質層が十分作られず、発病へとつながります。



最近、私たちは、ABCA12の働きをさらに研究し、道化師様魚鱗癬がおこる仕組みを明らかにするために、道化師様魚鱗癬を発病するマウスを作ることに成功しました。このマウスは、*Abca12*を持っていないマウスなのですが、そのため、ヒトの道化師様魚鱗癬とそっくりな症状を起こしました。このマウスでは、ヒトの患者の場合と同様に、層板顆粒による脂質の運搬がうまくいかず、皮膚のバリア機能に必要な皮膚表面の脂質層が十分つくら

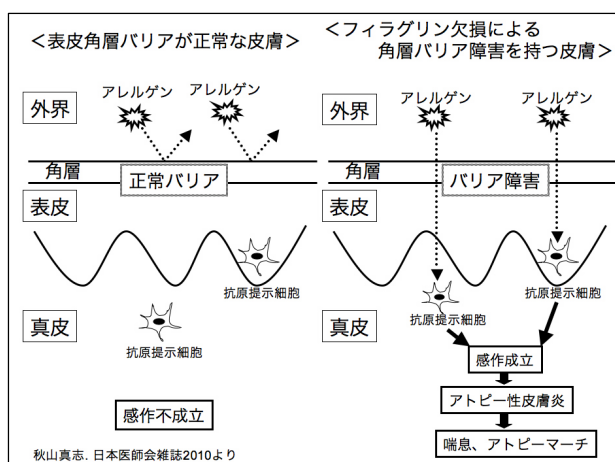


れず、皮膚のバリア障害を来していました。これから、このマウスを用いて、道化師様魚鱗癬の何か良い治療法がないか、探す実験を進めていく予定です。

アトピー性皮膚炎

次に、アトピー性皮膚炎のお話をいたします。皮膚の表面の細胞は、水分を保つ力の強い物質をたくさん持っています。それらは、天然保湿因子と呼ばれ、きめ細やかな、しっとり肌を保つのに必要な物質です。その天然保湿因子の代表格が、フィラグリンと呼ばれるタンパクです。このフィラグリンというタンパクは、天然保湿因子として働くだけでなく、皮膚の表面の角層のバリア機能にも非常に重要な役割を果たしています。このタンパク、フィラグリンの遺伝子変異を、2006年に、スコットランドの研究グループがを見つけました。そして、驚くべきことに、アイルランド人のアトピー性皮膚炎患者さんの約56%は、アトピー性皮膚炎の発症因子として、フィラグリン遺伝子変異を持っていることが明らかになりました。つまり、アイルランド人のアトピー性皮膚炎患者さんの約半数は、フィラグリンというタンパクの遺伝子変異を持っていることが、アトピー性皮膚炎になる要因になっていたわけです。

この事実を知った私たちは、さっそく、日本人においてもフィラグリンの遺伝子変異がアトピー性皮膚炎の発症因子となっているかどうかを、調べ始めました。まず、私たちは、日本人でのフィラグリンの遺伝子変異を見つけ出す研究を徹底的に行い、欧米人で見ついているものとは全く違う、7つの日本人固有のフィラグリン遺伝子変異を見つけました。



私たちは、私たちが見つけた、これら日本人に独特の7つのフィラグリンの遺伝子変異について、日本人のアトピー性皮膚炎患者さんを対象として、それらの変異を持っているかどうかを、スクリーニングいたしました。その結果、それらのフィラグリン遺伝子変異を、日本人のアトピー性皮膚炎患者さんの27%以上が持っていました。つまり、これらの日本人に特有なフィラグリンの遺伝子変異が、日本人のアトピー性皮膚炎患者さんの重要な発症因子であったことがはっきりしたのです。少なくとも見積もっても、日本人のアトピー性皮膚炎患者さんの4人に1人以上においては、フィラグリンの遺伝子変異を持っていることが、患者さんがアトピー性皮膚炎になる要因であったわけです。フィラグリン遺伝子変異は、アトピー性皮膚炎の非常に重要な病気の発症因子なのです。

このような事実に基づいて、私たちは、フィラグリンの遺伝子変異を持っている人たちについてのテーラー・メイド医療を提案しています。すなわち、フィラグリンの遺伝子変異による皮膚のバリア障害が発症因子となっているアトピー性皮膚炎の患者さんに対しては、保湿剤をしっかり外用するなど、バリア障害を改善する治療法が、有効であると考えられます。さらに、乳児期に、フィラグリンの遺伝子変異を持っているお子さんを特定して、そのようなお子さんには、バリア機能をできるだけ損なわないように生活指導したり、アレルギーのもとになるものに、極力さらされないようにすることにより、アトピー性皮膚炎になることを未然に防ぐことも不可能ではないと考えています。また、アトピー性皮膚炎を既に発症している患者さんでも、皮膚のバリアを出来るだけ保ち、保湿剤をしっかり使い、アレルゲンにさらされる機会を少なくすることにより、アトピー性皮膚炎の悪化を食い止めることが出来ると、考えています。

今日は、魚鱗癬とアトピー性皮膚炎という二つの病気についてお話いたしました。皮膚のバリアは私たちの健康にとって、とても重要な役割を果たしています。皮膚バリアを健全な状態に保つ事は、私たちの健康維持に本当に大切なことなのです。