

マルホ皮膚科セミナー

2019年3月21日放送

「第67回日本アレルギー学会 ⑤ シンポジウム8-2

アトピー性皮膚炎と皮膚マイクロバイオームの研究」

理化学研究所 医科学イノベーション推進プログラム

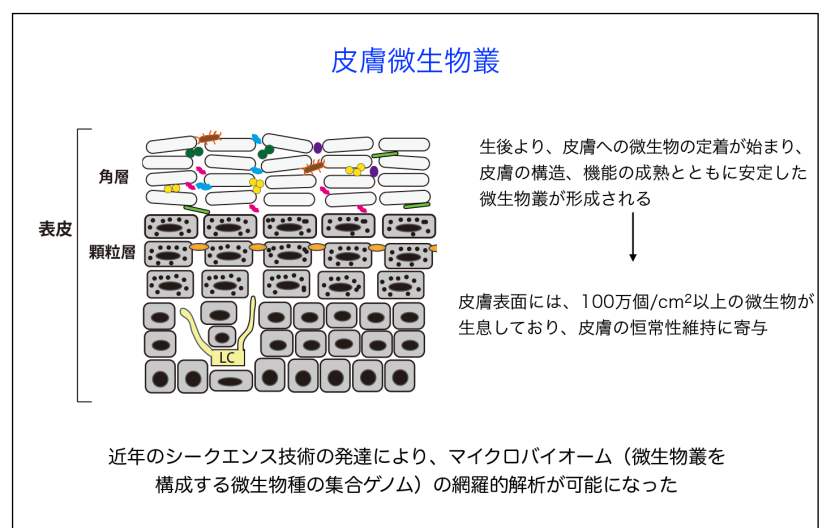
疾患機序研究グループ 上級研究員

川崎 洋

アトピー性皮膚炎は、患者ごとに多彩な臨床像を呈する多因子疾患です。古くは免疫学的側面から研究されることが多かったのですが、約10年前より皮膚バリアの重要性が広く認識され、さらに近年は皮膚細菌群のアトピー性皮膚炎病態への関与が注目されています。本日は皮膚マイクロバイオーム研究から明らかになりつつある、皮膚細菌群のアトピー性皮膚炎病態への関与について概説いたします。

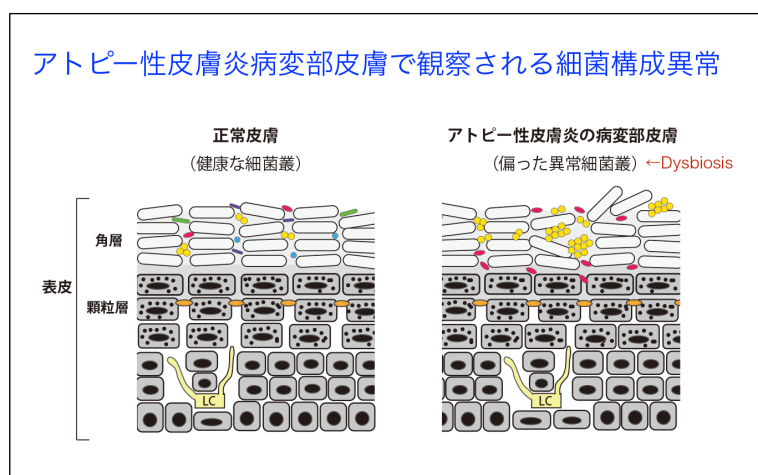
皮膚微生物叢

わたしたちの皮膚の表面には多種多様な微生物（細菌、真菌、ウイルス、原虫等）が存在し、安定した微生物叢（微生物集団）を形成することで、皮膚の機能維持に貢献しています。皮膚微生物叢は、有害な微生物の定着を防ぐとともに、皮膚免疫システムの調節に影響することが明らかになっており、いわゆる“健康な”微生物叢を維持することが私



たちの皮膚の恒常性維持、皮膚疾患の発症抑制に重要と考えられています。アトピー性皮膚炎患者の皮膚では、以前より主に病変部で黄色ブドウ球菌が多く検出されることが知られていましたが、過去のシステマティックレビューにおいて抗菌剤の効果を裏付けるエビデンスがない、と報告されるなど、皮膚細菌群の皮膚炎病態への関与は長らく不明でした。しかし、近年、シーケンス技術の発達により、細菌集団の集合ゲノムであるマイクロバイオームを網羅的に解析することが可能となり、アトピー性皮膚炎病態における皮膚細菌群の関与に関する理解が進んでいます。

例えば米国の Heidi Kong 先生らのグループは、小児アトピー性皮膚炎患者の皮膚から病勢に応じて経時的にサンプリングしてマイクロバイオーム解析を行ったところ、正常な皮膚、あるいはアトピー性皮膚炎の寛解期の皮膚では多種多様な細菌種により細菌叢が構成されるのに対し、アトピー性皮膚炎の病変部皮膚では黄色ブドウ球菌の割合が増加し、皮膚細菌叢の多様性が低下していることを報告しました。このように、黄色ブドウ球菌などに代表される偏った細菌種が増殖することで生じる異常な細菌叢のことを Dysbiosis と言います。また、アトピー性皮膚炎様の皮膚炎を発症するマウスモデルの皮膚で



も、黄色ブドウ球菌を中心とする Dysbiosis が観察され、興味深いことに抗菌治療により正常細菌叢を保つことで皮膚炎の発症・増悪が抑制されたと報告されています。Dysbiosis が炎症の原因なのか結果なのか、未だに不明な点は多いのですが、臨床においても、次亜塩素酸ナトリウムの入浴療法として知られる Bleach bath 療法に代表される抗菌治療の有効性が世界的に示されつつあるなど、現在、皮膚細菌群はアトピー性皮膚炎の治療標的として注目されています。

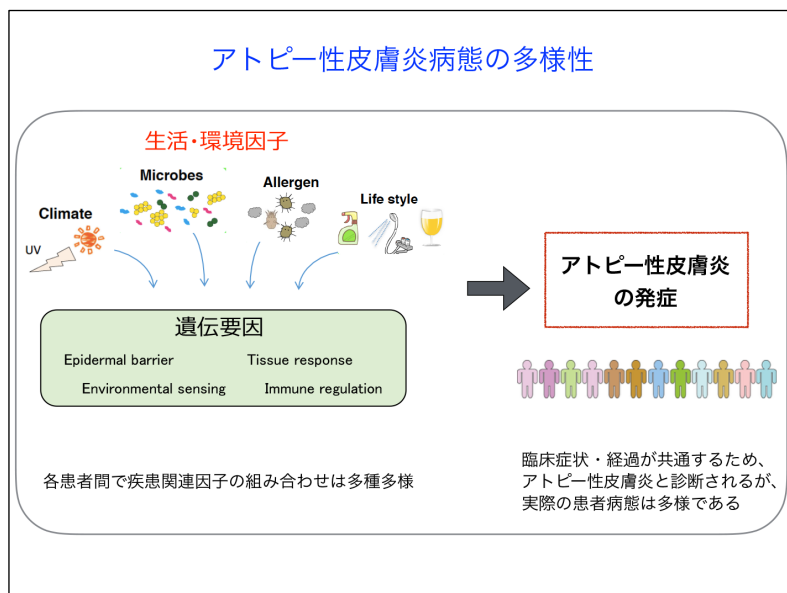
菌種レベルから菌株レベルの解析へ

さて、皮膚に生息する細菌には様々なものがありますが、アトピー性皮膚炎における菌種レベルの研究は黄色ブドウ球菌に関するものが主流となっています。これまでに黄色ブドウ球菌が産生する複数の毒素や菌体成分、プロテアーゼなど複数の因子が症状の悪化に関わると報告され、近年は δ 毒素の病態への関与が注目されています。その一方で、近年は黄色ブドウ球菌の菌株レベルでの多様性に踏み込んだ解析が可能となり、菌株ごとの機能の違いがアトピー性皮膚炎の発症や多様な病態の形成に関与している可能性が報告されつつあります。現在のマイクロバイオーム研究は菌種レベルの解析までで病態の考察がなされるケースが主流ですが、今後は黄色ブドウ球菌に代表されるよう

に、菌株レベルでの解析が、アトピー性皮膚炎臨床像の多様性、病態の複雑性を読み解く鍵の一つになる可能性もあると考えます。

アトピー性皮膚炎病態の多様性

なお、既存の皮膚マイクロバイオーーム研究の多くは、アトピー性皮膚炎患者の多数で共通する特徴を見出し、治療に応用することを目指しています。しかし、近年のアトピー性皮膚炎は、各患者それぞれで異なる遺伝的背景と後天的要素が複雑に絡み合うことで発症に至る heterogeneous な疾患病態をとる疾患であることが盛んに論じられてきています。実際、私たちがアトピー性皮膚炎患者の皮膚のマイクロバイオーームを解析しますと、病変部皮膚の全てで類似したパターンの

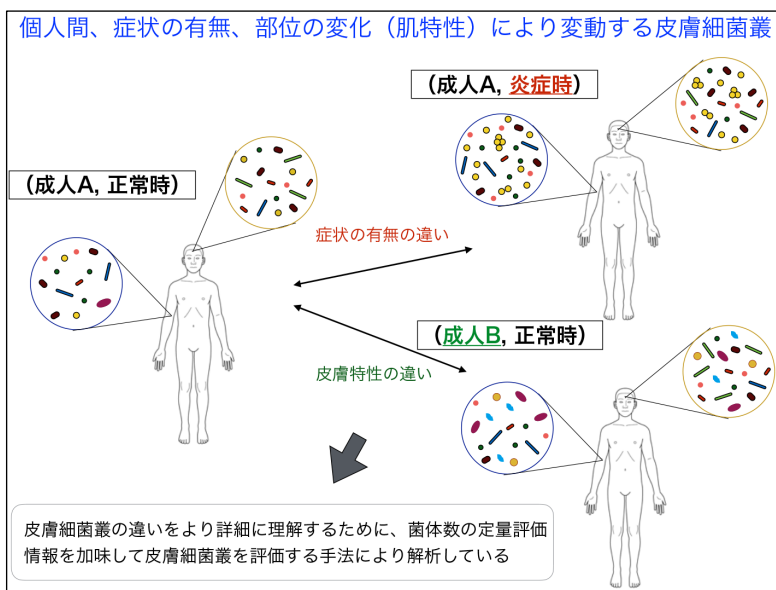


dysbiosis が生じているわけではなく、患者ごとに、あるいは皮膚状態により、皮膚細菌叢パターンには大きな多様性が存在することが観察されています。これらの知見・考えを元に皮膚細菌叢を考えますと、皮膚の肌特性・バリア機能や外部環境、生活因子、免疫状態など、個人の多数の因子との密接な相互作用の結果、現在の皮膚細菌叢状態が決まると考えられます。また、皮膚細菌叢の疾患病態への関与が強い患者もいればそうでない患者がいるのかもしれませんが。そこでわたしたちは現在、アトピー性皮膚炎患者病態の多様性、複雑性を意識して皮膚マイクロバイオーーム研究を進めております。ここから先は、皮膚マイクロバイオーーム研究から、アトピー性皮膚炎の多様性を理解し治療応用を目指す私たちの試みの一部についてご紹介させていただきます。

菌体数の定量評価情報も加味した解析

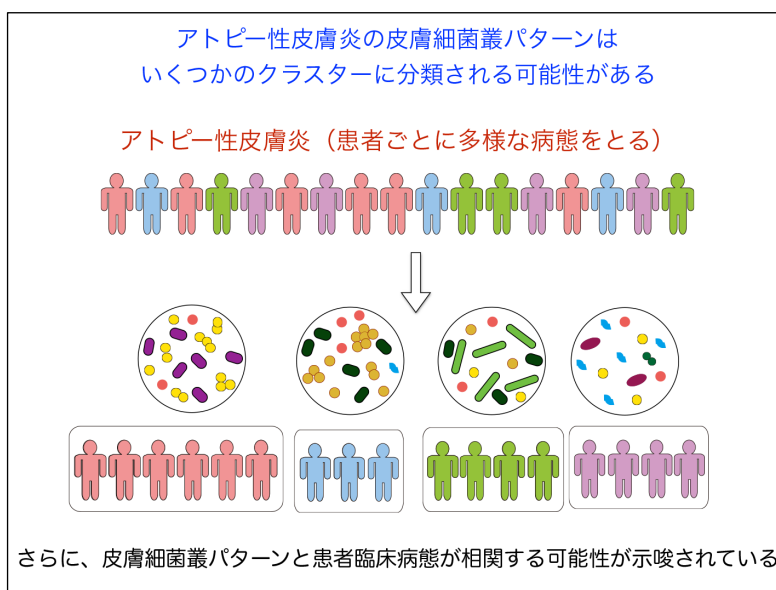
今日汎用されている皮膚マイクロバイオーーム研究の多くは、細菌組成解析データを基にした、細菌種ごとの相対比較により実施されています。一方、アトピー性皮膚炎患者では、症状の有無や患者間での皮膚特性の違いにより、皮膚表面に生息する細菌数が大きく変化しています。また、先ほど述べましたように多くの皮膚細菌叢研究で注目される細菌種の多くは黄色ブドウ球菌であり、その他の菌種のアトピー性皮膚炎病態への関

与はまだ十分に明らかになっていません。その原因として、細菌間の増殖スピードが大きく異なる場合、菌組成だけに着目した解析を行うと、時系列解析時に一部の菌の推移しか評価することができないことが考えられます。そこで私たちは、従来型の細菌組成解析に菌体数の定量評価情報を加味して解析する手法を確立し、各種解析に応用しています。本手法を用いて解析することで、黄色ブドウ球菌以外の細菌種のアトピー性皮膚炎病態への関与を観察できるとともに、個人ごとの皮膚細菌叢の特徴をよりはっきりと抽出できる可能性が示されつつあります。



これまでの解析結果から、アトピー性皮膚炎患者皮膚より採取したサンプルの皮膚細菌叢は、病変部、非病変部の区別を問わず非常に多様なパターンを示すことがわかりました。そして既報告に一致して、病変部では黄色ブドウ球菌に代表される Dysbiosis が

認められる傾向にあります。サンプル・個人間のばらつきが大きいことがわかりました。これらの知見は、皮膚細菌叢が、先ほど考察したようなアトピー性皮膚炎病態の多様性を反映している可能性を示唆します。さらに興味深いことに、このサンプル間の細菌叢パターンのばらつきというのは一定の特徴の元にいくつかのクラスター（集団）として分類できることがわかってきました。そして、それらの皮膚細菌叢パターンと各患者クラスターの臨床的特徴が関連する可能性が示唆され



つつあります。そこで私たちは、皮膚細菌叢解析結果を元にアトピー性皮膚炎患者の病態を予測する手法の開発、皮膚細菌叢データを用いた治療選択の実践などが可能になるのではないかと考え、システム生物学的解析手法やモデルマウス研究との連携を図りながら研究を進めております。

おわりに

皮膚マイクロバイオーームに関する研究はまだ始まったばかりですが、私たちの皮膚に生息する微生物が、私たちの健康や疾患病態と密接に関わっていることが次々と明らかになってきています。皮膚細菌叢はアトピー性皮膚炎治療、発症予防を考える上での重要な標的となるだけでなく、多様で複雑なアトピー性皮膚炎病態を反映し現状態を把握する指標としても有用と考えられ、今後、ますますの発展が期待される研究領域であると思われます。