

アトピー発症のメカニズムと予防法がわかった! アトピー性皮膚炎の 原因に迫る

今年の4月に理化学研究所が発表した研究論文「アトピー性皮膚炎モデルの原因遺伝子を解明」によると、アトピー性皮膚炎発症のメカニズムを解明し、発症の予防法が発見されたとあります。この論文を読み解きながら、アトピー性皮膚炎の真の原因を探ります。

取材・文/末村成生 イラスト/佐藤加奈子



理化学研究所 統合生命医学研究センター
疾患遺伝研究チームリーダー(研究当時)
監修 吉田尚弘



**アトピーの原因は
皮膚にある?
それとも免疫異常?**

あとびナビでは、アトピー性皮膚炎には大きく二つの問題があると考えてきました。一つ目は皮膚の問題。皮膚の乾燥や炎症への直接的な対策として、保湿を中心としたスキンケアが大切です。

もう一つは免疫の問題。アトピー性皮膚炎は、免疫反応が関係した過敏症であるアレルギー体質が原因の一つとされています。アレルギー体質改善のためには、睡眠、食、運動、入浴といった生活習慣を見直し、アレルギーを避け、皮膚の乾燥を防ぐなど生活環境を整えることが大切です。アトピー性皮膚炎改善のためには「皮膚」と「免疫」といった二つの側面へのアプローチが考えられますが、そもそもアトピー性皮膚炎の原因とは何でしょうか? あとびナビレター8月号の予告編でもお伝えしましたが、これがなかなか難しい問題です。

これまで、アトピー性皮膚炎といえばIGE値が高くなり炎症物質に働きかける免疫の問題ととらえた研究が主流でした。しかし最近では「アトピー性皮膚炎は免疫反応とは関係ない」とする研究論文も増えてきました。疾患の原因がはっきりしないのでは、その対策も立てにくくなります。例えば、ステロイド剤は免疫を抑

制することで皮膚の炎症を抑えます。そこで「免疫は関係ないですよ」と言われたら、「薬を塗っても意味ないの?」と思ってしまう方もいるでしょう。あとびナビ編集部でもさまざまな研究者のお話を聞いてきましたが、取材を重ねるほどアトピー性皮膚炎の原因については混乱していくように感じられました。

**アトピーの
原因遺伝子と
発症過程が解明された**

ところが、今回の取材ではアトピー性皮膚炎の原因がすっきりと整理されてきた感触を持つことができました。理化学研究所統合生命医学研究センター疾患遺伝研究チームが2016年4月26日に発表した「アトピー性皮膚炎モデルの原因遺伝子を解明」という論文について説明しながら、アトピー性皮膚炎の原因に迫っていきたいと思います。

本研究にあたって理化学研究所の研究チームは、人のアトピー性皮膚炎と同じ症状が出るモデルマウスをつくるために、遺伝子変異を誘導した3000匹ものマウスを調べました。遺伝子変異は、マウスの遺伝情報に変化を引き起こす物質を投与することで起こります。その結果、免疫の問題が起きてアトピー性皮膚炎を発症するマウスを開発

し、Spade (Stepwise Progressive Atopic Dermatitis) 多段階進行性アトピー性皮膚炎(マウスと命名しました。この研究は、Spadeマウスを使って免疫の問題を起こす(アレルギーを起こす)原因遺伝子とその発症過程を調べたものです。

**アトピー発症の原因は
皮膚組織にあった**

まず、マウスがアトピー性皮膚炎を発症する過程からみていきましょう。Spadeマウスがアトピー性皮膚炎を発症するまでには2カ月(8~10週間)くらいかかります。出生直後のマウスに皮膚炎はありませんが、この頃から皮膚のバリア機能に異常があることがわかりました。バリア機能に異常があってもすぐに皮膚炎

は起こりませんが、表皮の下にある真皮に炎症細胞が集まってきました。この状態で皮膚が刺激を受け続けると、約2カ月後に皮膚炎が起こります。皮膚炎発症の段階では、免疫反応は関与していません。つまり、アトピー性皮膚炎が発症する原因は皮膚組織にあり、免疫系にはないということです。

では、アトピー性皮膚炎と免疫は無関係かといえば、そうではありません。皮膚炎が起こった次の段階で、免疫反応が関与してきます。皮膚炎によるかゆみで皮膚を掻くなどの刺激により角質層の破壊が進み、2型ヘルパーT細胞(Th2)が活性化することでアレルギー反応が起こり炎症を増強させていきます。以上、アトピー性皮膚炎の発症過程をまとめると左図のようになります。



**バリア機能が
低下する理由とは?**

次に、なぜこのような発症過程が生じるかを説明します。皮膚はターンオーバーを繰り返して、常に新しい細胞と角質をつくり出して生まれ変わっていきます。古い角質は剥がれ落ち、新しい角質と入れ替わります。この調整をしているのがプロテアーゼと呼ばれる酵素です。皮膚の正常なターンオーバーを保つためには、毎日つくられるプロテアーゼの量が適正である必要があります。

プロテアーゼには古い角質を剥がす役割がありますが、プロテアーゼが多いほど角質が剥がれやすくなります。つまり、プロテアーゼが多すぎると角質が剥がれすぎてしまい、皮膚のバリア機能が低下してしまうのです。Spadeマウスの皮膚にお

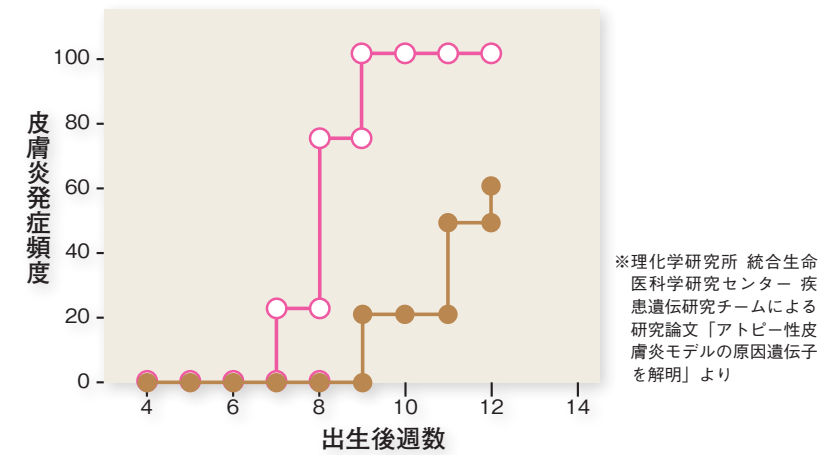
**アトピー発症の
しくみがわかった**

いても、プロテアーゼが通常より約10倍増加していることが確認されました。

そこでプロテアーゼが増加してしまふ原因を調べてみると、JAK1(ジャックワン・JAKはヤースキナーゼの略称)という信号伝達分子が関係していることがわかりました。信号伝達分子とは主に細胞内に信号(情報)を伝える分子で、JAK1は免疫細胞の機能に関与する分子として知られています。このJAK1が活性化することでプロテアーゼが増えることが、Spadeマウスの実験により明らかになりました。以上をまとめると、左図のようになります。

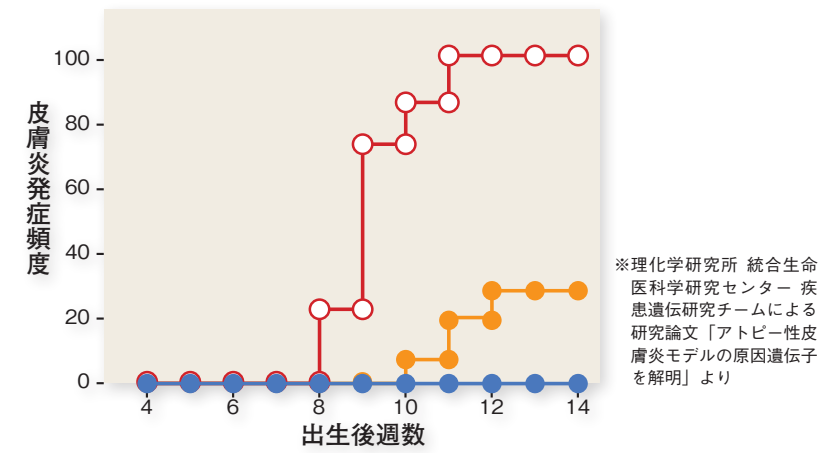


JAK阻害剤塗布マウス○と無処置マウス●の皮膚炎発症頻度



※理化学研究所 統合生命医科学研究センター 疾患遺伝研究チームによる研究論文「アトピー性皮膚炎モデルの原因遺伝子を解明」より

ワセリン塗布マウス○と無処置マウス●の皮膚炎発症頻度



※理化学研究所 統合生命医科学研究センター 疾患遺伝研究チームによる研究論文「アトピー性皮膚炎モデルの原因遺伝子を解明」より

JAK阻害剤と保湿剤でアトピーを予防する

簡単にJAK1の活性化と述べましたが、正確に表現するとJAK1のアミノ酸配列に変化が起こる遺伝子変異が原因で、JAK1を介した信号伝達が活性化されたこととなります。SpadeマウスにおいてはJAK1に突然変異が起こり、これを発端としてアトピー性皮膚炎が発

症しているようです。

そうであれば、JAK1の活性化を抑えることでアトピー性皮膚炎を予防できるのではないかと研究チームは考えました。そこでJAK阻害剤（JAK1の働きを抑える薬）をマウスの皮膚に塗ってみると、実際に発症を遅らせることができました（グラフ上）。このことから、皮膚におけるJAK1の活性化変異がアトピー性皮膚炎発症の原因となることが確認できました。

アトピーの原因は4つある

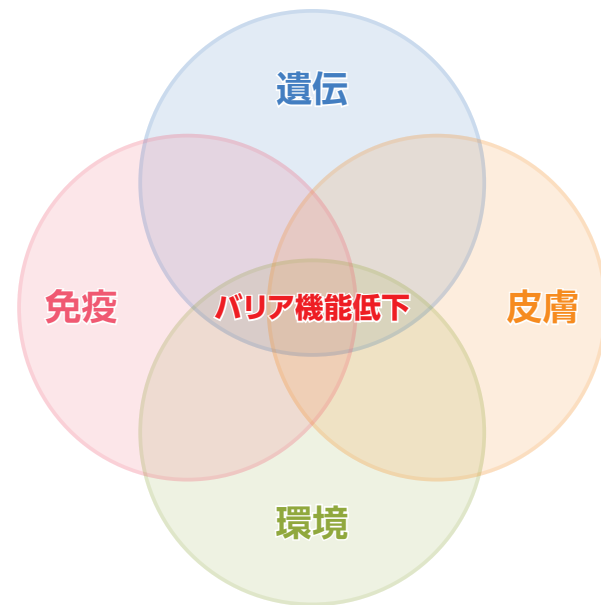
Spadeマウスにおけるアトピー性皮膚炎発症のメカニズムを解明し、予防法を発見した研究論文「アトピー性皮膚炎モデルの原因遺伝子を解明」について一通り説明したところで、この研究から読み取れることをまとめていくことにします。

まず、最初に触れたアトピー性皮膚炎の原因についてはどう考えたら

よいでしょう。この研究で使われたSpadeマウスの場合、皮膚炎の発症段階では免疫・アレルギーは関係ありませんでした。まず、バリア機能の異常という皮膚の遺伝的要因があり、真皮に集まってきた炎症細胞によって皮膚炎が発症しました。原因は遺伝的要因をもった皮膚組織にあったといえます。そして、皮膚炎発症後しばらくしてから、免疫・アレルギーの問題が絡んできました。

ここで重要なことは、Spadeマウスのケースはアトピー性皮膚炎発症の一例に過ぎないことです。つまり、すべての人が同じパターンで発症するわけではありません。研究チームリーダーの吉田先生によれば、アトピー性皮膚炎の原因は「皮膚」「免疫」「遺伝」「環境」の4つに分けられます。そしてこれらの原因が単独で存在しても発症に至らず、3つ以上重なる発症しやすいという感触があるそうです。

アトピー性皮膚炎の原因



皮膚の保湿がアトピーケアの基本

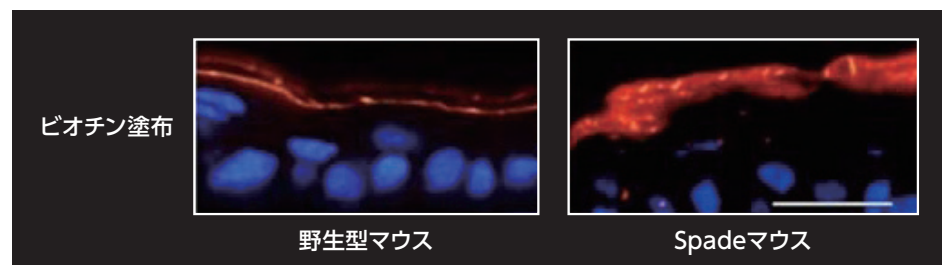
Spadeマウスの実験では、JAK阻害剤とワセリンに皮膚炎予防の効果があることが分かりました。JAK阻害剤についてはアトピー性皮膚炎をターゲットとした薬剤開発に期待するしかありませんが、ワセリンに皮膚炎予防の効果があるということは、日常的なスキンケアが非常に大切であることを物語っています。

この実験ではたまたまワセリンが使われましたが、要は保湿によってバリア機能を回復させることが重要なわけです。生まれつきバリア機能

界面活性剤が皮膚バリアを破壊する

保湿することと同時に、バリア機能を低下させる生活習慣を改めることも大切です。次の写真をご覧ください。

破壊された皮膚バリア



※理化学研究所 統合生命医科学研究センター 疾患遺伝研究チームによる研究論文「アトピー性皮膚炎モデルの原因遺伝子を解明」より

内にはピオチンがしみ込んでいます。ピオチンが浸透するほど皮膚バリアは破壊されていることになります。今回は写真を掲載できないのですが、野生型マウスでも石けんで皮膚を洗った後は、角質層の皮膚バリアが上のSpadeマウスと同じくらい破壊されることが分かっています。石けんで皮膚を洗うと界面活性作用により皮膚表面の皮脂まで洗い落とされてしまい、皮膚バリアまでもが破壊されてしまうのです。体の汚れや細菌を洗い落とすという意味で石けんは効果的ですが、皮脂まで洗い落とし皮膚バリアを破壊するのは考えものです。皮膚のバリア機能が低下している人は、なるべく石けんなどの界面活性剤が含まれた洗浄剤を使わずに、肌やさしい洗浄剤を選び軽めに洗うか、お湯で洗い落とす程度が理想的です。

*

今回ご紹介した研究論文は、詳細まで説明するとても専門的で難しい話になるのですが、大枠は理解していただけたと思います。Spadeマウスを使った研究がさらに進めば、アトピー性皮膚炎の発症にかかわる様々な要因が分子レベル、細胞レベルで明らかにされて新たな治療法へと進展していくことでしょう。まさに日進月歩の勢いといえるアトピー性皮膚炎研究の今後に期待したいところです。