

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

2017年7月13日放送

「第46回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 ④

シンポジウム4-5 「酒さをめぐる自然免疫の役者たち」

東北大学大学院 皮膚科  
准教授 山崎 研志

## 酒皸と自然免疫の関連を示唆する臨床的観察

酒皸は赤ら顔を主たる特徴とする疾患である。酒皸の一義的原因は不明であるが、気温、日光照射、乾燥などの外界の変化や精神的緊張が酒皸の増悪因子である。また、酒皸の患者では敏感肌を感じている場合も多く、石鹸・洗顔や化粧品が多く合わないと感じている患者も少なくない。中には、水でもしみると訴える場合もある。このように酒皸の病態の一面には外界からの刺激が関与しているが、これらの刺激は万人に起こる刺激であり、外界刺激だけで酒皸が形成されるわけではない。

一方、微生物叢の影響も酒皸の外的病因もしくは増悪因子として、長らく議論されている。顔面皮膚の常在細菌であるアクネ桿菌 *Propionibacterium acnes* や酒皸患者の脂腺や毛包に比較的容易に確認される毛包虫 *Demodex folliculorum* も、酒皸病態への関与が議論されたが、肯定的結果と否定的結果が報告されている[1-3]。その他にもピロリ菌 *Helicobacter pylori* 感染症患者に酒皸症状が多いことが報告されたが、追試験では必ずしも一致した結果が得られていない[4-8]。最近では、酒皸患者皮膚におけるマイクロバイオーム研究が報告されつつあるが、酒皸に特徴的な微生物叢は未だ決定的なものはない。而して、微生物叢の変化は、酒皸病態において絶対的なものではないが、酒皸病態に影響を与える因子といえる。

## 酒皸皮膚における自然免疫機構の様態

外界の変化や微生物を感知する宿主機構の一つとして自然免疫機構がある。自然免疫機構は外界や微生物の変化を感知し、宿主に警告を与えることで、宿主防御機構を活性化するシステムである。Toll様受容体・TLRは、自然免疫機構の主たる感知受容体である(図1)。TLRの適度な反応は宿主防御のために必要であるが、過剰な反応は慢性炎症や組織障害も来しうる。例えば、TLRが欠損した動物は細菌や真菌の感染によって病気になりやすく、TLRによる微生物の感知が生体の健康に重要であることが分かる。

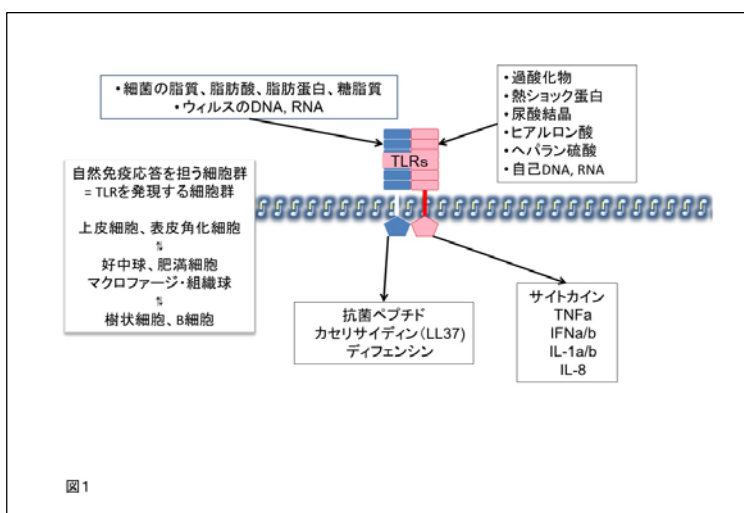


図1

一方、TLRの過剰な反応が致命的になることがある。TLR4リガンドであるリポ多糖体・LPSが過剰になると敗血症性ショック反応が引き起こされるが、TLR4を欠損したマウスでは敗血症性ショック反応による致死的な変化は避けられる。このようにTLRの適度な反応が、健康的な生体を維持するために重要である。

酒皸においては、皮膚の自然免疫機構の反応を引き起こしやすい宿主環境が存在している。表皮は外界の変化を感知する第一のバリアであり、TLRも表皮に発現している。表皮のTLRは皮膚常在細菌叢の刺激を受けながら、表皮の恒常性維持の一翼を担っている。酒皸においてはTLRのうち、TLR2の発現が亢進している[9]。TLR2の発現亢進は、細菌叢や宿主分子に対する感受性亢進を引き起こし、抗菌作用をもつカセリサイディン遺伝子を誘導する。カセリサイディン遺伝子は、生物学的活性が弱い前駆タンパク質として転写され、組織・細胞局所のタンパク分解酵素によって活性型ペプチドへと変換される(図2)

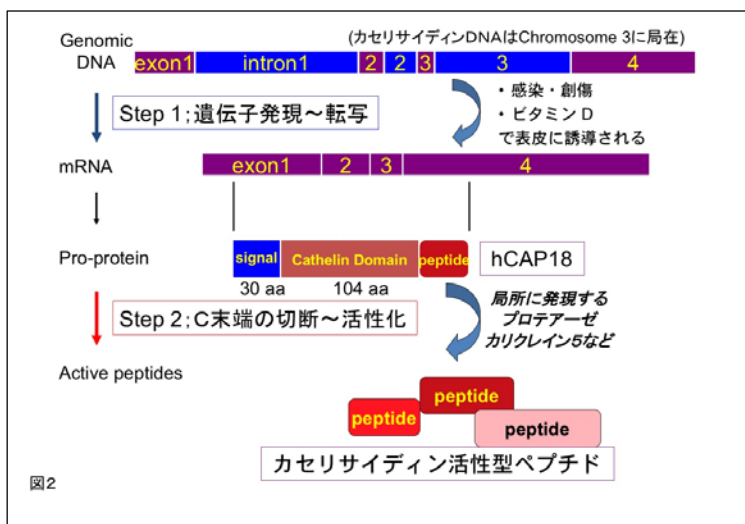


図2

[10, 11]。ヒト皮膚表皮においてはセリン・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の活性化酵素である[12]。表皮角化細胞では、細菌成分からのTLR2反応刺激は、カセリサイディン遺伝子の誘導と共に、カリクレイン5の分泌を亢進させる[9]。TLR2の発現が亢進した酒皸表皮では、カセリサイディンと共に、カリクレイン5

の過剰発現とタンパク分解酵素活性亢進が確認される。これらのTLR2とカセリサイディン、カリクレイン5の亢進の組み合わせが、酒皰皮膚特有のカセリサイディン活性型ペプチド群を構成する。カセリサイディン活性型ペプチドは、抗菌作用として微生物叢を制御すると同時に、警告因子として表皮角化細胞からのサイトカイン誘導をはじめ、マクロファージ、好中球、樹状細胞そして血管内皮細胞の遊走と活性化を促進し、皮膚炎症反応を形成させる[13]。このように、TLR2をはじめとする自然免疫機構の過剰反応は、酒皰皮膚炎症を形成する素因となっている。

### **酒皰皮膚炎の作働細胞としての肥満細胞**

表皮層のTLR2とカセリサイディン、カリクレイン5亢進に伴う酒皰皮膚特有のカセリサイディン活性型ペプチド群形成を起点とする真皮炎症構築において、肥満細胞の関与が注目されている。肥満細胞は色素細胞と同様に stem cell factor 受容体である c-kit を発現しており、c-kit 変異マウスは色素細胞機能低下による白色マウスになると同時に、肥満細胞が欠損もしくは機能不全となる。カセリサイディン活性型ペプチドをマウス表皮直下に投与すると酒皰に類似した皮膚炎症が起こるが、肥満細胞を欠失した c-kit 変異マウスでは、この皮膚炎症が減弱するかほとんど起こらない[14]。ヒト酒皰真皮には肥満細胞の浸潤が確認でき、肥満細胞由来のキマーゼやマトリックスメタロプロテアーゼ9の発現亢進が酒皰皮膚で確認される。肥満細胞脱顆粒阻害薬クロモリンの外用塗布が酒皰症状の改善をさせることが併せて報告されており、酒皰真皮での炎症反応に肥満細胞とその分泌酵素が深く関与していることが示された。

### **酒皰臨床症状から見た肥満細胞の意義**

最近のアレルギー関連の報告では、日本人の3-4割がスギやヒノキなどの花粉症もしくは花粉過敏症状を有するとされている。酒皰患者においても花粉症の合併は例外では無く、春先に酒皰症状の増悪を認める患者が多い。肥満細胞が酒皰真皮に認められることを考え合わせると、花粉飛散時期に酒皰症状が悪化することの説明にもなるし、抗ヒスタミン薬を季節性の酒皰症状悪化予防に使う根拠ともなる。また、肥満細胞は温度センサーでもある transient receptor potential protein 受容体を神経細胞と同様に複数発現しており、酒皰病態における肥満細胞の関与は神経・精神的興奮による酒皰増悪の一面を説明していると考えられる。

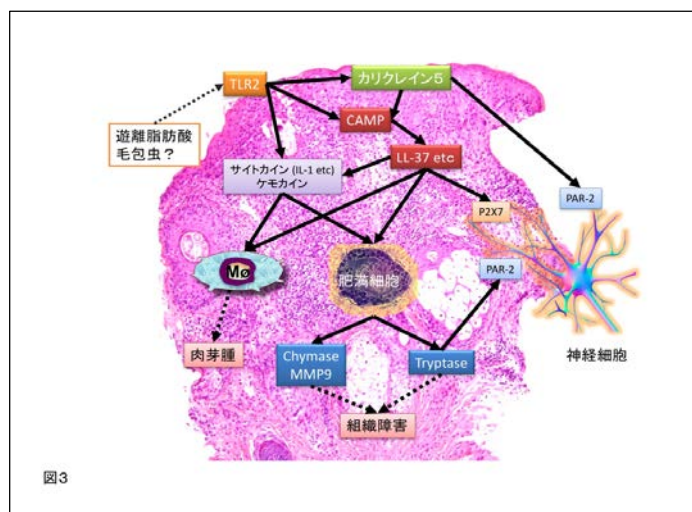
### **おわりに** (図3)

表皮のTLR亢進は、微生物叢や外界の変化の過敏反応を起こす要素となる。表皮に始まる酒皰の自然免疫応答亢進は、肥満細胞の仲介により皮膚炎症の亢進へと引き継がれる。表皮角化細胞と肥満細胞の協調作用は、真皮に局在する血管内皮細胞、マクロファージや神経細胞に作用する。同時に肥満細胞は神経因子とのクロストークにも関与している

ことが想定される。外界への最前線で皮膚バリア機能を担う表皮角化細胞と、真皮でのエフェクター細胞である肥満細胞という皮膚自然免疫の主たる細胞を軸に酒皸病態理解の新たな展開が拡がりつつある。

## 参考文献

- [1] E. Bonnar, P. Eustace, F.C. Powell, The Demodex mite population in rosacea, *J Am Acad Dermatol* 28(3) (1993) 443-8.
- [2] F. Forton, B. Seys, Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy, *Br J Dermatol* 128(6) (1993) 650-9.
- [3] Z. Erbagci, O. Ozgoztasi, The significance of Demodex folliculorum density in rosacea, *Int J Dermatol* 37(6) (1998) 421-5.
- [4] A. Rebora, F. Drago, A. Picciotto, Helicobacter pylori in patients with rosacea, *Am J Gastroenterol* 89(9) (1994) 1603-4.
- [5] C. Diaz, C.J. O'Callaghan, A. Khan, A. Ilchyshyn, Rosacea: a cutaneous marker of Helicobacter pylori infection? Results of a pilot study, *Acta Derm Venereol* 83(4) (2003) 282-6.
- [6] G. Argenziano, G. Donnarumma, M.R. Iovene, P. Arnese, M.A. Baldassarre, A. Baroni, Incidence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients, *Int J Dermatol* 42(8) (2003) 601-4.
- [7] A. Szlachcic, The link between Helicobacter pylori infection and rosacea, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16(4) (2002) 328-33.
- [8] M.P. Jones, A.L. Knable, Jr., M.J. White, S.J. Durning, Helicobacter pylori in rosacea: lack of an association, *Arch Dermatol* 134(4) (1998) 511.
- [9] K. Yamasaki, K. Kanada, D.T. Macleod, A.W. Borkowski, S. Morizane, T. Nakatsuji, A.L. Cogen, R.L. Gallo, TLR2 Expression Is Increased in Rosacea and Stimulates Enhanced Serine Protease Production by Keratinocytes, *The Journal of investigative dermatology* 131(3) (2011) 688-97.
- [10] M. Murakami, B. Lopez-Garcia, M. Braff, R.A. Dorschner, R.L. Gallo, Postsecretory processing generates multiple cathelicidins for enhanced topical antimicrobial defense, *J Immunol* 172(5) (2004) 3070-7.
- [11] M.H. Braff, M.A. Hawkins, A. Di Nardo, B. Lopez-Garcia, M.D. Howell, C.



Wong, K. Lin, J.E. Streib, R. Dorschner, D.Y. Leung, R.L. Gallo, Structure-function relationships among human cathelicidin peptides: dissociation of antimicrobial properties from host immunostimulatory activities, *J Immunol* 174(7) (2005) 4271-8.

[12] K. Yamasaki, J. Schaubert, A. Coda, H. Lin, R.A. Dorschner, N.M. Schechter, C. Bonnart, P. Descargues, A. Hovnanian, R.L. Gallo, Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin, *Faseb J* 20(12) (2006) 2068-80.

[13] K. Yamasaki, A. Di Nardo, A. Bardan, M. Murakami, T. Ohtake, A. Coda, R.A. Dorschner, C. Bonnart, P. Descargues, A. Hovnanian, V.B. Morhenn, R.L. Gallo, Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea, *Nat Med* 13(8) (2007) 975-80.

[14] Y. Muto, Z. Wang, M. Vanderberghe, A. Two, R.L. Gallo, A. Di Nardo, Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea, *The Journal of investigative dermatology* 134(11) (2014) 2728-36.

## 図の説明

図1 ; Toll-like receptors (TLRs) は微生物や外界変化を感知し、生体に警報・危険信号を送る

図2 ; カセリサイディンの制御

カセリサイジン遺伝子は、生物学的活性が弱い前駆タンパク質として転写され、組織・細胞局所のタンパク分解酵素によって活性型ペプチドへと変換される。ヒト皮膚表皮においてはセリン・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の活性化酵素として働く。

図3 ; 酒皸の自然免疫学的分子病理・病態

表皮層の TLR2 の亢進は微生物叢や外界刺激への感受性を亢進させ、カセリサイジンやカリクレイン5を誘導する。カセリサイジンとカリクレイン5の亢進は、LL-37をはじめとした酒皸皮膚特有のカセリサイジン活性型ペプチド群を形成する。カセリサイジン活性型ペプチド群は、表皮からのサイトカイン誘導や肥満細胞を起点とする真皮炎症を惹起させる。肥満細胞と神経とのクロストークは、緊張やストレスなどの神経・精神的興奮による酒皸症状悪化を説明しうるかもしれない。