

# マルホ皮膚科セミナー

2022年3月21日放送

「第45回日本小児皮膚科学会 ① 教育講演1

アトピー性皮膚炎・アレルギー性疾患の発症、増悪メカニズム」

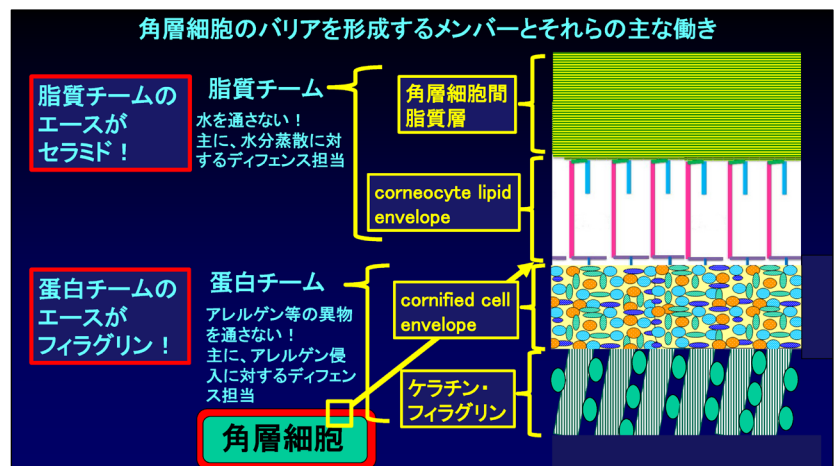
名古屋大学大学院 皮膚科学分野  
教授 秋山 真志

## はじめに

今日は、皮膚のバリア機能障害とアレルゲンの経皮感作を中心に、アトピー性皮膚炎をはじめ、アレルギー性疾患の発症、増悪のメカニズムについてお話いたします。

## 皮膚角層のバリア構造

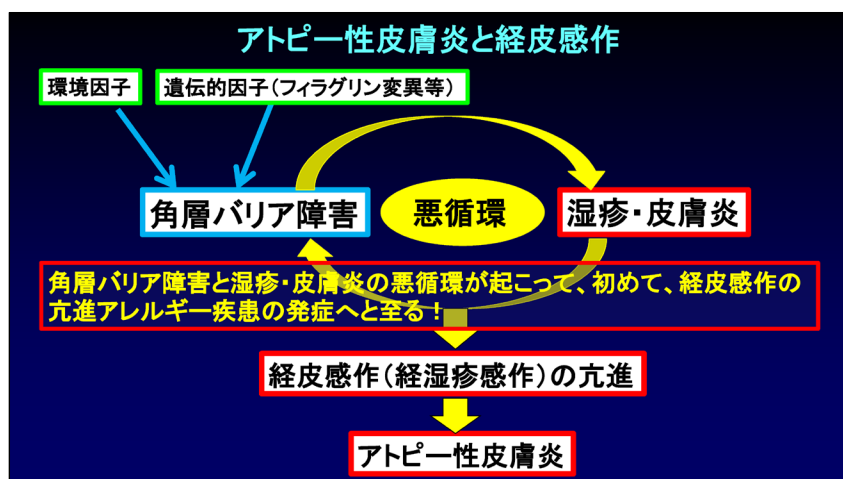
私たちの体の表面を覆っている皮膚の最も重要な役割の一つが、バリア機能です。そのバリア機能の大部分は皮膚最表面の表皮、さらにその表皮の最表面の角層が担っています。角層のバリア機能に必要な4大構造が、角層細胞の内と外にあります(図1)<sup>1)</sup>。それらは、角層細胞の内側から外側へ向けて順番に、一つ目は、角層細胞内のケラチン・フィラグリンとその分解産物、二つ目は、インボルクリン、ロリクリン等の裏打ち蛋白が結合して厚く補強された角層細胞の細胞膜の内側面、cornified cell envelope、三つ目は、角層細胞の細胞膜があったところに位置する、主に1層のセラミドから成る corneocyte lipid envelope、そして、最後は、角層細胞の間の隙間を埋める角層細胞間脂質層です。これらの構造が、角層細胞の細胞辺縁に集合してバリアとして働いています。



## 角層のバリア機能障害、経皮感作の亢進とアトピー性皮膚炎

これらのバリア構造のうち、脂質から成る corneocyte lipid envelope と角層細胞間脂質層は、主に、皮膚表面からの水分の蒸散量をコントロールしていて、この機能が障害されると、角質の水分量が減少し、乾燥肌になります。一方、角層細胞内のケラチン・フィラグリンとその分解産物は、主に、外界からの異物の侵入を防いでいます。この機能は、病原体の感染リスクを軽減するだけでなく、タンパクアレルギーの侵入も減らし、アレルギー感作のリスクも減らしています。フィラグリン等が担うこの機能が障害されると、アレルギーに対する経皮感作が亢進します。フィラグリン遺伝子変異によるフィラグリンの不足が、アトピー性皮膚炎の重要な発症因子であるのは、このためです<sup>2)</sup>。

しかし、生活習慣、環境因子や遺伝的因子による角層のバリア機能障害だけで、アレルギーの経皮感作が亢進するわけではありません。湿疹・皮膚炎によってもバリア障害は引き起こされます。角層のバリア障害によって、湿疹・皮膚炎が起こりやすくなり、湿疹・皮膚炎は、さらに、角層のバリア障害の原因となります。角層のバリア機能障害と湿疹・皮膚炎との悪循環は、経皮感作の亢進、アトピー性皮膚炎の発症へと繋がります (図2)。この、湿疹が重要な役割を果たす経皮感作の亢進を、経湿疹感作と呼ぶこともあります<sup>3)</sup>。



## フィラグリン遺伝子変異とアトピー性皮膚炎、アレルギー性疾患

ここで、バリア機能障害の重要な遺伝的要因であるフィラグリンの遺伝子変異とアトピー性皮膚炎、アレルギー性疾患の関係について、お話しいたします (図3)。

2006年、フィラグリン遺伝子変異がアイルランド人のアトピー性皮膚炎の重要な発症因子であることが報告されました<sup>4)</sup>。2009年、私たちは、フィラグリン遺伝子変異は、日本人アトピー性皮膚炎患者の

### 日本人におけるフィラグリン遺伝子変異検索のまとめ

- (1) 日本人には、**11個のフィラグリン遺伝子変異**が同定されました。
- (2) **約27%**の日本人アトピー性皮膚炎患者がフィラグリン変異を有しており、これらは日本人健常人コントロールでは約4%にしか認められていません。
- (3) フィラグリン遺伝子変異は、**食物アレルギー**とも有意な相関を示します。
- (4) フィラグリン遺伝子変異は**アトピー性喘息**の非常に重要な発症因子(22%)ですが、**喘息一般**では、フィラグリン遺伝子変異との有意な相関は見られませんでした。
- (5) フィラグリン遺伝子変異は**アレルギー性鼻炎**の有意な発症因子です。

27%以上に認められ、日本人においても、アトピー性皮膚炎の重要な発症因子であることを示しました<sup>5)</sup>。

また、その他のアレルギー性疾患でも、フィラグリン遺伝子変異による皮膚バリア障害が発症に関与している可能性があります。まず、喘息ですが、欧米人での多くのデータは、気管支喘息とフィラグリン遺伝子変異との相関を示しています<sup>6)</sup>。私たちは、日本人においても、アトピー型喘息とフィラグリン遺伝子変異との間には強い相関があることを示しました<sup>7)</sup>。しかし、喘息全体、および、非アトピー型喘息については、フィラグリン遺伝子変異との有意な相関は認められませんでした。アトピー性皮膚炎、喘息とフィラグリン遺伝子変異の相関については、未だに議論があるところです。

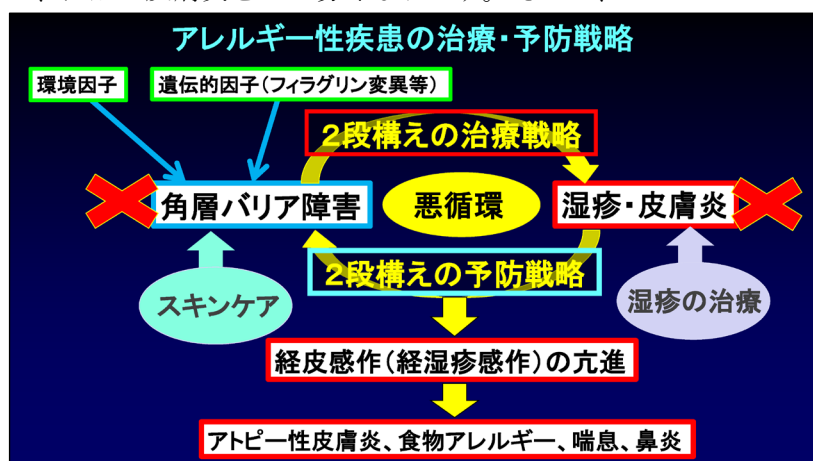
次にアレルギー性鼻炎ですが、私たちは、2014年、北海道八雲町の住民の皆さんを対象として、フィラグリン遺伝子変異を調査し、フィラグリン遺伝子変異とアレルギー性鼻炎との相関関係を明らかにしました<sup>8)</sup>。

さらに、食物アレルギーの発症においても、食物アレルゲンに対する感作は、食べることでなく、食物アレルゲンが皮膚から侵入することで成立します。すなわち、食物アレルギーは経皮感作によって発症します。まだ一度も卵を口にすることがない乳児でも、卵アレルギーを持つお子さんがいるのは、このためです。私たちは、2014年に、ある小学校の生徒さんを対象として、フィラグリン遺伝子変異の検索を行い、フィラグリン遺伝子変異と食物アレルギーとの相関を示しました<sup>9)</sup>。食物アレルギーについて、環境からの食物アレルゲン暴露と皮膚バリア障害による経皮感作の重要性を、より多くの人たちに認識して頂きたいと思っています。

今後、アトピー性皮膚炎だけでなく、種々のアレルギー性疾患の発症因子として、皮膚バリア機能障害と経皮感作の亢進が一層注目されるようになるでしょう。

## 発症、増悪のメカニズムに基づいたアトピー性皮膚炎の治療法と予防戦略

さて、ここからは、アトピー性皮膚炎の治療法と予防戦略について、お話ししたいと思います(図4)。先ほども触れましたが、環境因子や遺伝的因子により、皮膚角層のバリア機能障害は生じます。バリアが弱くなると、湿疹・皮膚炎を生じやすくなります。そして、さらに、湿疹・皮膚炎は、皮膚バリア機能障害を増悪させます。このバリア障害と湿疹・皮膚炎の悪循環が経皮感作の亢進を誘導します。そして、経皮感作が亢進するといろいろなアレルゲンに対して感作が成立し、アトピー性皮膚炎の発症、増悪へと繋がります。この発症機序から考えると、アトピー性皮膚炎の治療には、角層のバリア機



能の障害を保湿剤などの外用で修復しつつ、同時に、湿疹・皮膚炎を速やかに治療する、  
と言う2段階の治療戦略が求められます。予防についても、しっかりとしたスキンケア  
で、角層のバリア機能障害を作らない、悪くしないことと、同時に、湿疹・皮膚炎を放置  
せず、迅速に治療する、と言う、やはり、2段階の予防戦略が必要です。これらの治  
療、予防の戦略は、言葉にすると簡単ですが、実際に日々、実行するのは、根気のいるこ  
とです。しかし、スキンケアと、湿疹の積極的な治療を行うことが、アトピー性皮膚炎の  
発症を防ぎ、増悪を止める一番の近道です。

アレルギーの経皮感作を防ぐには、どうすれば良いでしょうか。皮膚のバリア機能障害  
には、「乾いたバリア障害」と「湿ったバリア障害」があります。表皮の脂質、脂分の不  
足やフィラグリンの減少などにより、皮膚表面からの水分蒸散量は増え、乾燥肌になりま  
す。これが、「乾いたバリア障害」です。一方、湿疹・皮膚炎があると、やはり、バリア  
機能は障害されます。これが、「湿ったバリア障害」です。経皮感作の亢進を防ぐために  
は、これら両方のバリア障害にし  
っかり対策することが大切です

(図5)。具体的には、「乾いたバ  
リア障害」には保湿剤とスキンケ  
ア、「湿ったバリア障害」には湿  
疹の治療薬で対応しましょう。そ  
のうえで、アレルギーによる経皮  
的感作のリスクを減らすために、  
生活環境を整備して、皮膚に触れ  
るアレルギーの量を減らすことも  
重要です。

**スキンケアで経皮的アレルギー感作は防げる**  
**バリア障害には、**

- **乾いたバリア障害**(脂質異常やフィラグリン減少等による角層のバリア機能障害)
- **湿ったバリア障害**(湿疹・皮膚炎)

**の2つがあり、その両方をケアする必要があります！**

**スキンケア**

- 清浄
- **保湿**
- 紫外線防御

**さらに、加えるならば**

- **生活環境整備:アレルギーを減らす！**

## おわりに

今回は、皮膚のバリア機能障害とアレルギーの経皮感作を中心に、アトピー性皮膚炎を  
はじめとしたアレルギー性疾患の発症、増悪のメカニズム、治療と予防戦略についてお話  
しいたしました。アレルギー性疾患の発症、増悪の仕組みを正しく理解して頂くことが、  
予防と治療へとつながることを願って、セミナーを終えたいと思います。ありがとうござ  
いました。

## ●文 献

- 1) Akiyama M: Acylceramide is a key player in skin barrier function: insight into the molecular mechanisms of skin barrier formation and ichthyosis pathogenesis. *FEBS J* 288(7): 3-9, 2021
- 2) 秋山真志 : フィラグリン遺伝子変異とアトピー性皮膚炎. *日本医師会雑誌* 138(2): 2536-2537, 2010
- 3) Matsumoto K, Saito H: Epicutaneous immunity and onset of allergic diseases-per-“eczema”tous sensitization drives the allergy march. *Allergol Int* 62(3): 291-296, 2013
- 4) Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 38(4): 441-446, 2006
- 5) Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, Sandilands A, McLean WHI, Shimizu H: *FLG* mutation p.Lys4021X in the C-terminal imperfect filaggrin repeat in Japanese patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 161(6): 1387-1390, 2009
- 6) Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, et al: Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 123(6): 1361-1370, 2009
- 7) Osawa R, Konno S, Akiyama M, et al: Japanese-specific filaggrin gene mutations in Japanese patients suffering from atopic eczema and asthma. *J Invest Dermatol* 130(12): 2834-2836, 2010
- 8) Kono M, Nomura T, Oguchi Y, et al: Comprehensive screening for a complete set of Japanese-population-specific filaggrin gene mutations. *Allergy* 69(4): 537-40, 2014
- 9) Kono M, Akiyama M, Inoue Y, et al: Filaggrin gene mutations may influence the persistence of food allergies in Japanese primary school children. *Br J Dermatol* 179(1): 190-191, 2018

## 図の説明

- 図 1. 角層における 4 大バリア構造とその働き
- 図 2. アトピー性皮膚炎の発症・増悪における経皮感作の役割
- 図 3. 日本人におけるフィラグリン遺伝子変異検索結果のまとめ
- 図 4. 発症・増悪のメカニズムに基づいたアレルギー性疾患の治療・予防戦略
- 図 5. 経皮的アレルギー感作を防ぐための基本方針