

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：アトピー性皮膚炎発症機序の解明と皮膚バリアケアによる予防法の開発に関する研究
2. 研究開発代表者：天谷 雅行（学校法人慶應義塾・医学部皮膚科・教授）
3. 研究開発の成果

本研究では、皮膚バリア機能障害による経皮的抗原曝露の亢進がアトピー性皮膚炎をはじめとするアトピー性疾患を発症、増悪させるという観点から、アトピー性皮膚炎発症機序を解明する基礎研究と、バリアケアによるアトピー性皮膚炎発症、増悪の予防法を確立するための疫学的臨床研究を行った。

基礎研究成果としては、アトピー性皮膚炎の新たな発症関与遺伝子 *Tmem79* を同定した(Sasaki et al, JACI 2013)。*Tmem79* は、表皮最外層の顆粒層において層板顆粒分泌に重要な役割をしており、*Tmem79* 遺伝子変異により層板顆粒分泌障害により角層バリア機能が破綻することが示された。ヒトアトピー性皮膚炎においては、日本人患者では、ヒト *TMEM79* に有意な変異を同定する事はできなかったが、Dundee 大学の Saunders のグループより、3000 人以上を用いたコホート解析により p.V147M がイギリス AD 患者集団と弱い連鎖を示す事が報告された。また、正常皮膚およびアトピー性皮膚炎患者より採取した皮膚を用いた三次元染色解析により、アトピー性皮膚炎病変部において表皮樹状細胞であるランゲルハンス細胞の活性化とその樹状突起のタイトジャンクションへのドッキングが亢進しており、経皮感作が促進されている可能性が示された(Yoshida et al, JACI 2014)。さらに、病変部には、ランゲルハンス細胞の他に、inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) と呼ばれる樹状細胞が存在し、その樹状突起は水平に伸ばされ、タイトジャンクションとドッキングすることはなく、性状が異なることが示唆された。また、アトピー性皮膚炎病変部から黄色ブドウ球菌が高頻度に検出されることが知られているが、国内の医療機関から収集した種々の疾患から分離された黄色ブドウ球菌のライブラリを構築し、皮膚感染する黄色ブドウ球菌のゲノタイプと病原性の関連性について解析を行った。アトピー性皮膚炎病変部への菌生着性を解析するために、フィラグリン欠損マウス皮膚に疾患由来別黄色ブドウ球菌の生着性を解析したところ、アトピー性皮膚炎由来株は他の疾患由来株と比較して、フィラグリン欠損マウス皮膚に持続的に生着性が顕著に高いことが示され、黄色ブドウ球菌が皮膚炎発症の原因となっている可能性が示唆された。

臨床研究の成果として、スキンケアによる乳児湿疹・アトピー性皮膚炎予防に関するランダム化介入試験により、スキンケアがアトピー性皮膚炎の発症予防に有効であることが世界で初めて示された(Horimukai et al, JACI 2014)。ハイリスク新生児(両親兄弟にアトピー性皮膚炎がある)118 名を対象に、ランダムに介入群 59 名、コントロール群 59 名に割り付けした。介入群には連日全身に乳液タイプの保湿剤を塗布し、32 週までのアトピー性皮膚炎の累積発症率をコントロール群(沐浴と乾燥時のみの保湿剤塗布)と比較した。生後 32 週の時点で、介入群では 19 名がアトピー性皮膚炎を発症しているのに対し、コントロール群では 28 名が発症しており、介入群ではアトピー性皮膚炎の発症を 32%減らすことができた。卵白抗原への感作率は両群で有意差は認められなかったが、皮疹のある群と無い群で比較すると有意に皮疹のある群で感作率が高いことが判明した。保湿剤を一切使用しないコントロール群を設定することが可能であった場合は、介入群との差はさらに顕著になったと想像される。

以上の基礎、臨床研究双方の成果により、皮膚バリア機能を補正することによりアトピー性疾患の発症、アレルギーマーチを予防、抑制する方法論を確立する上で重要な成果をあげ、バリアケアによりアトピー性皮膚炎の発症、増悪を予防すること可能であることが示された。

#### 4. その他

なし