

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：表皮を標的としたアトピー性皮膚炎の治療の最適化を目指す新規薬剤の開発
2. 研究開発代表者：梶島健治（国立大学法人京都大学・医学研究科・皮膚科学）
3. 研究開発の成果

従来のアトピー性皮膚炎の治療の中心であるステロイド外用は対症療法にすぎず、皮膚バリア機能低下やかゆみによる掻破などの悪化要因が改善しなければ、皮膚炎が再発し、QOLの低下やステロイド長期連用による副作用が避けられない。

一方、バリア破壊に伴う経皮感作はアトピー性皮膚炎のみならず、喘息や食物アレルギーの発症に繋がる可能性があり、「アレルギーマーチ」と呼ばれる。従って、表皮バリア機能の改善は、アレルギー全般の予防につながることも期待できる。

申請者は、ライブラリーのスクリーニングにより、フィラグリン発現の亢進を介して皮膚バリア機能を回復させ、マウスアトピー性皮膚炎モデルの発症を予防することを見出した。そこで、本研究では、表皮を標的としたアトピー性皮膚炎の新規治療薬を開発すること、そして経皮感作を阻害することにより他のアレルギーへの進展を制御することが本研究の目的である。

研究方法：

1. アレルギーマーチモデルの確立と機序の解明：

我々は、OVAにより経皮感作を行ったあとで、OVAを経口投与することにより、下痢やアナフィラキシー様の症状（食物アレルギー）を誘導する系の確立を図った。さらに分子メカニズムを解明するために、TSLP欠損マウスや、好塩基球欠損マウス、IL-33欠損マウスに同モデルを適用した。

2. アレルギーマーチモデルの皮膚を介した制御機構の確立

バリアに異常を有する flaky tail マウスにおいて house dust mite (HDM)により経皮感作し、経鼻/気道でHDMを投与することにより、喘息様症状を誘導できるかを検証し、アレルギーマーチの確立を目指した。さらに、皮膚のpHを制御することによりアレルギーマーチの進展の制御の可能性についても検討した。

結果と考察：

OVAによる経皮感作の後にOVAの経口感作することにより食物アレルギー様の症状を誘発することを見出した。さらに経皮感作にはTSLPと好塩基球、食物アレルギーの誘導にはIL-33が重要であることを同定した。

また、flaky tailマウスを用いた実験により、HDMにより経皮感作後にHDMで気道惹起すれば喘息様の症状を呈する事を見出した。上記の実験結果は、経皮感作がアレルギーマーチの誘因の一つであることを示す。また、経皮感作の際に皮膚のpHを産生に保つ事により、経皮感作の減弱のみならず喘息様症状の誘導が弱まることも見出した。

結論：

経皮感作が、気道や消化管を含めた他臓器のアレルギーの誘因の一つとなることを見出した。また、経皮感作時に、pHを低く保つことによりバリア機能を維持すれば、経皮感作を減弱させるのみならず、他臓器のアレルギーの誘発を抑制する可能性があることが示された。以上の研究成果は、小児期にバリア機能を保持することの重要性の再確認と、ヒトでの同様の知見を検証する際の重要な基盤研究となる。