

## 医療・健康

### アレルギー皮膚感作の新しい型を発見

～アレルギーに触れて引っ掻くとアレルギーが重症化する～

#### 概要

順天堂大学大学院医学研究科・アトピー疾患研究センターの高井敏朗准教授らの研究グループは、ダニ、花粉などの抗原に含有されるタンパク質分解活性(プロテアーゼ活性)と引っ掻きなどによる機械的な皮膚バリア障害\*1の組み合わせが、アレルギー感作\*2と皮膚炎症を悪化させ、喘息などのアレルギーマーチ\*3の進展に重大な影響を及ぼすことを明らかにしました。これは、呼吸器を介した吸入感作とは異なる新たなメカニズムによるもので、アトピー性皮膚炎や経皮感作を起点とするアレルギーマーチの予防や治療法の開発につながると期待されます。本研究成果は米国研究皮膚科学会発行の科学雑誌Journal of Investigative Dermatologyのオンライン版で公開されました。

#### 本研究成果のポイント

- ・プロテアーゼ抗原は経皮感作において強いアレルギー感作と皮膚炎症を引き起こす
- ・経皮感作と機械的皮膚バリア障害の組み合わせがアレルギーの重症化につながる
- ・吸入感作とは異なるメカニズムの解明により、アトピー性皮膚炎やアレルギーマーチの予防・治療戦略へ

#### 背景

増悪・寛解を繰り返すアトピー性皮膚炎は激しい掻痒を伴い患者のQOLを著しく低下させます。またアトピー性皮膚炎が起点となり喘息や食物アレルギーなどが発症し、いわゆるアレルギーマーチに発展することが知られています。アレルギーの予防・治療において保湿による皮膚バリア機能の保持の重要性は認識されていますが、アレルギーによる皮膚を介した刺激・感作の現場で何が起きているのかはよくわかっていませんでした。通常生活におけるアレルギーであるダニ、花粉、カビなどにはタンパク質分解酵素(プロテアーゼ活性)が含有されていますが、多くの実験モデルでは酵素活性を持たない卵白アルブミンを抗原とした解析が行われていました。そこで、私たちの研究グループは、実際の環境下で何が起きているのかを明らかにするため、プロテアーゼ活性をもつ抗原を使用して、そのアレルギー感作能や皮膚炎症誘導能を調べました。

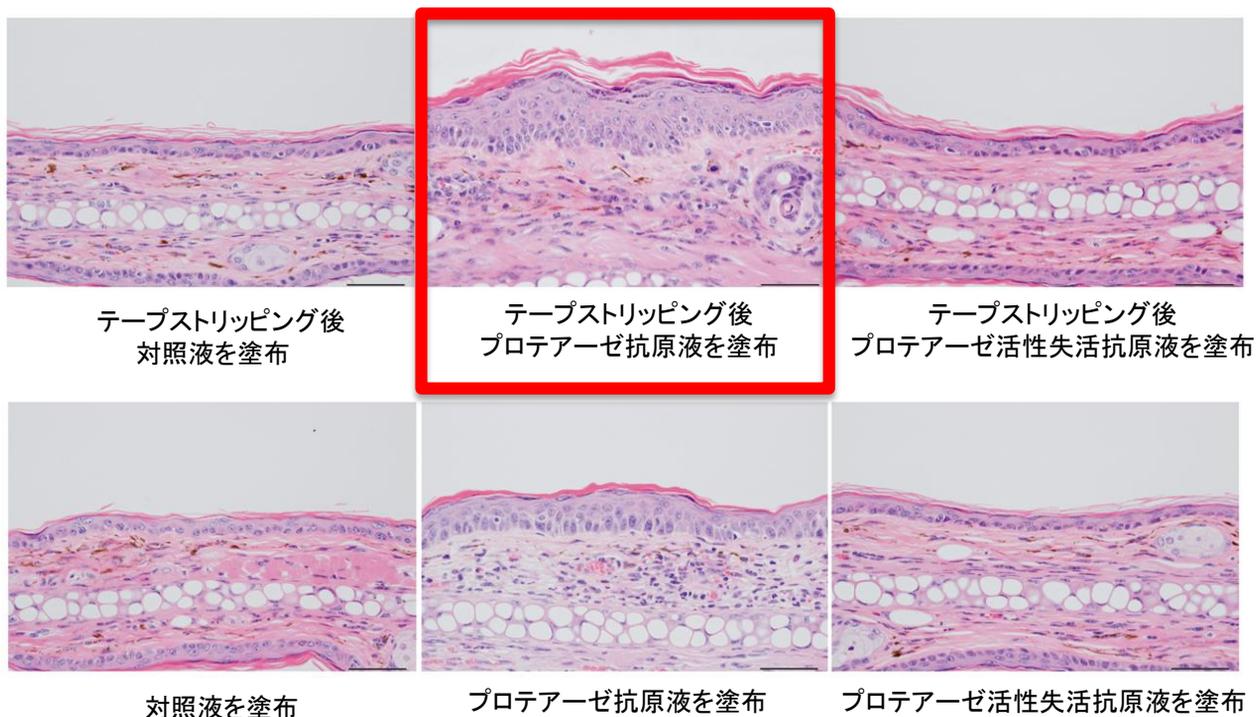
## 内容

私たち研究グループは、まずダニ主要アレルゲンと構造が類似したパパイヤ由来のプロテアーゼ（パパイン：食肉加工に用いられ職業性アレルゲンとしても知られる）をモデル抗原として選択しました。これをマウスの皮膚に塗布すると皮膚炎症とIgE産生が誘導されることがわかりました。実際のアトピー性皮膚炎の患者さんでは皮膚の掻き壊しによる皮膚バリア機能障害が生じていることから、次に、患者さんにおける現実の状況を想定した実験を行いました。マウスの皮膚にセロハンテープを貼ってはがす操作のテープストリッピングにより引っ掻きを模し、プロテアーゼ抗原を塗布しました。すると、皮膚炎症とIgE産生が劇的に増強して誘導されることがわかりました。この反応は抗原のプロテアーゼ活性を阻害すると消失したことから、抗原の構造ではなくプロテアーゼ活性が原因であることが証明されました(図1)。

一方、呼吸器を介したアレルゲン感作に重要なサイトカインであるインターロイキン33の遺伝子欠損マウスを用いてもプロテアーゼ抗原に対する経皮感作への影響はまったく見られませんでした。すなわち、呼吸器を介した吸入感作とは異なるメカニズムであることが明らかになりました。さらに、経皮感作されたマウスでは非常に少量のプロテアーゼ抗原の吸入だけで気道炎症が誘導され、アレルギーマーチへの進展に重大な影響を及ぼすことがわかりました。

## 今後の展開

本研究により、プロテアーゼ抗原は経皮感作において強いアレルギー感作と炎症誘導を引き起こし、さらに機械的な皮膚バリア障害を組み合わせると劇的に増悪することを明らかにしました。また、経皮感作のメカニズムは吸入感作と異なることも発見しました。これらの結果は、今までわかっていなかった経皮感作におけるアレルゲンに含有されるプロテアーゼ活性の重要性を明らかにし、実際の環境下の状態に即した予防・治療標的を示した点に意義があります(図2)。 今後は、アレルゲンのプロテアーゼ活性の阻止や様々な要因による皮膚バリア障害の下流の経路などを標的とし、新しい予防・治療戦略の策定に向けて研究を進めていきます。



**図1. 塗布抗原のプロテアーゼ活性とテープストリッピングの組み合わせによる皮膚炎症の悪化 (マウスの耳介組織のヘマトキシリン-エオジンによる組織染色写真)**

プロテアーゼ抗原塗布のみでも弱い応答はあるが(下段中央)、テープストリッピング(引っ掻きを模して実験的にバリア機能不全を誘導する方法)を組み合わせると顕著な増強(表皮の肥厚、および真皮の腫脹と炎症細胞浸潤)を認めた(上段中央、赤枠)。一方、プロテアーゼ活性を阻害剤を用いて失活させておくと、応答はおきない。

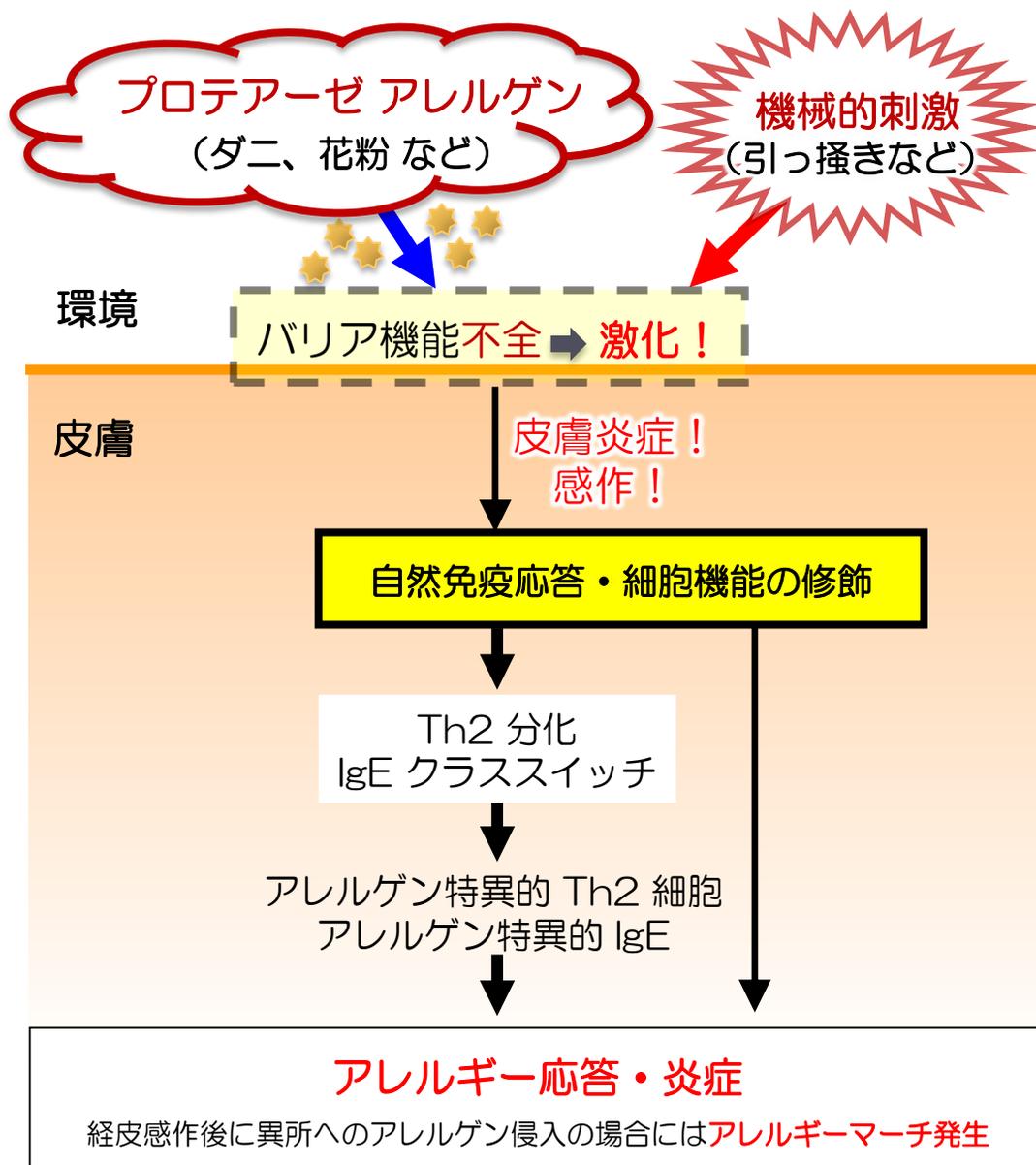


図2. 経皮的なアレルゲン感作からアレルギー悪化に至る過程の概念図

ダニ、花粉などにはタンパク質分解酵素(プロテアーゼ)が含有されており、それ自体がアレルゲンとなる(プロテアーゼ アレルゲン)。皮膚のバリア機能不全は経皮感作を促進すると考えられるが、本研究では機械的刺激によるバリア障害について検討し、プロテアーゼアレルゲンとの組み合わせが、強力にアレルギー感作を増悪させることを明らかにした。

## 用語解説

### \*1 皮膚バリア障害

皮膚には水分の保持や異物の侵入を防ぐバリアとしての役割があります。引っ掻きやスキンケア不足は皮膚のバリア機能を低下させます。遺伝的な要因も影響します。このような皮膚バリア障害が起きると皮膚からの抗原侵入が容易になるのでアトピー性皮膚炎やアレルギーマーチへの進展につながると考えられています。

### \*2 感作

異物である外来の抗原が侵入するとこれを認識するT細胞や抗体が体内で生産されるようになります。この過程を感作と呼びます。感作の成立後に再び同じ抗原が侵入するとT細胞や抗体が反応して、アレルギーなどの免疫応答が誘導されます。

### \*3 アレルギーマーチ

アトピー素因のある人にアレルギー疾患が次々に発症することをアレルギーマーチと呼びます。典型的には、皮膚症状から始まり、消化器症状や気管支喘息へと進展します。近年、皮膚を介した抗原感作が起点であるとする説が有力になっています。

## 原著論文

雑誌名: *Journal of Investigative Dermatology*

タイトル: Epicutaneous Allergic Sensitization by Cooperation between Allergen Protease Activity and Mechanical Skin Barrier Damage in Mice

著者: Sakiko Shimura, Toshiro Takai, Hideo Iida, Natsuko Maruyama, Hirono Ochi, Seiji Kamijo, Izumi Nishioka, Mutsuko Hara, Akira Matsuda, Hirohisa Saito, Susumu Nakae, Hideoki Ogawa, Ko Okumura, Shigaku Ikeda

リンク先: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X16308739>

doi: 10.1016/j.jid.2016.02.810

### 研究助成先:

本研究は、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、文部科学省科学研究費基盤研究(C)、武田科学振興財団の支援により実施されました。

### 共同研究機関:

本研究は順天堂大学大学院医学研究科アトピー疾患研究センター、皮膚科学講座、眼科学講座、東京大学医科学研究所、国立成育医療研究センターの共同研究として実施されました。

### 研究内容に関するお問い合わせ先

順天堂大学大学院医学研究科アトピー疾患研究センター

准教授 高井 敏朗 (たかい としろう)

TEL: 03-5802-1591 FAX: 03-3813-5512

E-mail: [t-takai@juntendo.ac.jp](mailto:t-takai@juntendo.ac.jp)

[http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/atopy\\_center/k4.html](http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/atopy_center/k4.html)

### 取材に関するお問い合わせ先

順天堂大学 総務局総務部文書・広報課

担当: 植村 剛士 (うえむら つよし)

TEL: 03-5802-1006 FAX: 03-3814-9100

E-mail: [pr@juntendo.ac.jp](mailto:pr@juntendo.ac.jp)

<http://www.juntendo.ac.jp>