

スフィンゴ脂質代謝産物によるケラチノサイトを介したかゆみ発症メカニズム

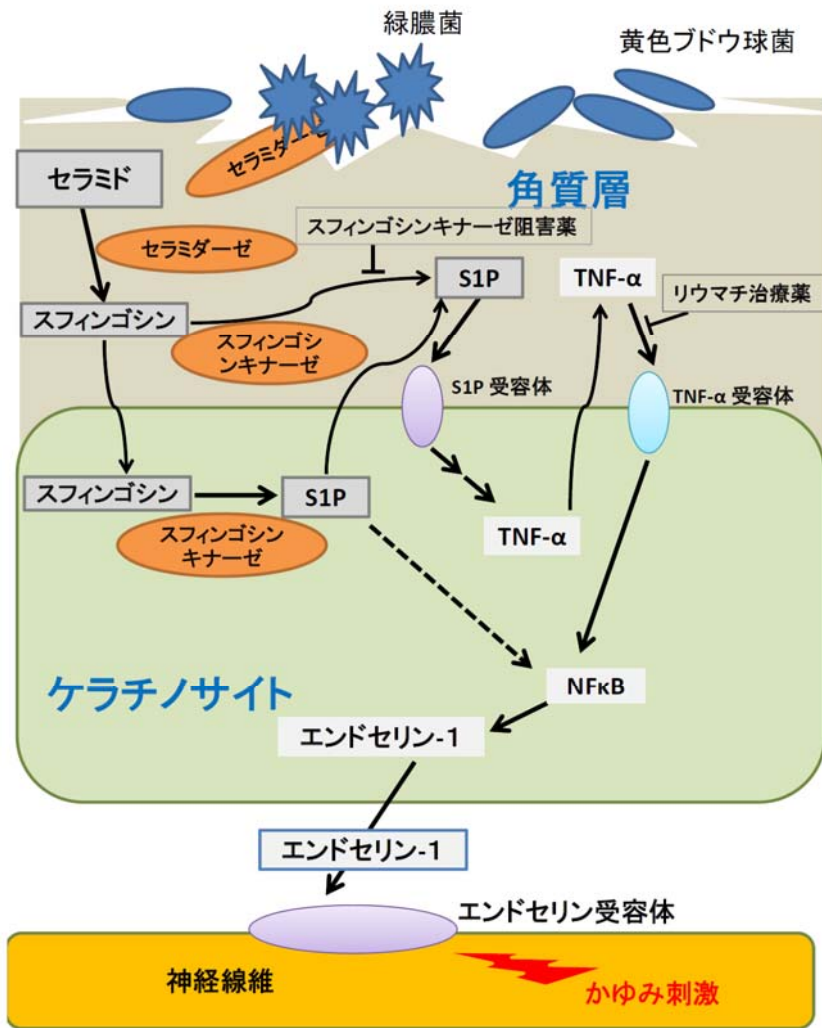
岩淵和久

順天堂大学大学院医療看護学研究科・感染制御看護学分野/
同 医学研究科環境医学研究所

須賀 康

順天堂大学大学院医学研究科・皮膚科学・アレルギー学
同医学部附属浦安病院・皮膚科

私たちの皮膚の一番外側は角層（0.01～0.02ミリメートル）で覆われており、バリア機能と保湿機能という大切な働きをしています。バリア機能とは、皮膚表面からほこりや菌などが皮膚を通して体内へと侵入することを防ぐ機能です。また、保湿機能とは、体の水分が体外へと過剰に蒸散することで、皮膚や体が乾燥することを防ぐ機能です。角層は角質細胞とその細胞間脂質と呼ばれる脂質と水で細胞間を埋めることで、これらの機能を保持しています。角層の細胞間脂質の主な成分はセラミドです。セラミドはスフィンゴ脂質の脂質骨格であり、親水性の部分を持っているため、水の分子と共に、ラメラ構造をつくることができます。このような構造をもつことで、角層は、バリア機能や保湿機能が高くなります。



アトピー性皮膚炎（AD）患者の皮膚角層ではセラミド含量が減少しており、このことが乾燥皮膚ならびに角層のバリア機能異常の原因の一つとして考えられ、ADの特徴とされています。これまでに、AD患者の皮膚においてセラミダーゼ活性が高頻度に検出され、AD患者からセラミダーゼ産生菌の緑膿菌が分離されています。この様にバクテリアが産生するセラミダーゼがAD患者における皮膚セラミドを分解し、バリア機能を低下させ、ADの増悪に関与することが指摘されています。しかしなが

ら、セラミド代謝産物が痒みに関わる免疫応答にどのように関わっているかは不明でした。

表皮を作る細胞は角化細胞(ケラチノサイト)と呼ばれています。ケラチノサイトは分化しながら、次々と積み上げられていき、最後にはケラチノサイトは細胞外にセラミドを放出するとともに死んだ角質細胞となり、やがて垢として皮膚からはがれていきます。角層セラミドはセラミダーゼによって脂肪酸とスフィンゴシンに分解されます。脂肪酸はケラチノサイトや病原微生物の栄養分として取り込まれますが、スフィンゴシンはさらに代謝されてスフィンゴシ 1 リン酸(S1P)となります。近年、S1P が TNF- α 産生などの炎症性サイトカイン産生に重要な役割を果たすことが報告されています。TNF- α はバリア機能に関与する様々な分子の生合成を抑制することで AD を増悪させ、痒みを生じることが指摘されています。しかしながら、ケラチノサイトを起点とする痒みなど様々な AD に特徴的な症状の発生における S1P 等のセラミド分解産物の役割はほとんど分かっていませんでした。そこで私たちは、バリア機能をもった角質層を形成した三次元培養ヒト正常ケラチノサイトを用いて、AD 患者由来緑膿菌由来セラミダーゼによるケラチノサイトの免疫応答に及ぼす影響を解析しました。その結果、障害を受けた角層で、緑膿菌由来のセラミダーゼによって角層セラミドが分解されると、スフィンゴシンがケラチノサイトで S1P となり、ケラチノサイトに炎症反応を引き起こす TNF- α を産生させ、さらに TNF- α によって難治性のかゆみを誘発するエンドセリン-1 を産生することを見いだしました。したがって、セラミドが異常に分解されると S1P が産生されてケラチノサイトに炎症反応を引き起こすと同時にケラチノサイトからエンドセリン-1 を放出させ、エンドセリン-1 が皮膚に分布する神経線維を刺激することで難治性のかゆみが誘発されることが分かりました。

