

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚の科学 (2011.10) 10巻Suppl.16:1~4.

アトピー性皮膚炎バリア異常の新知見
皮膚バリア機能にとって何が重要か？

山本明美, 井川哲子

皮膚バリア機能にとって何が重要か？

山本 明美 井川 哲子

フィラグリン遺伝子変異は尋常性魚鱗癬の原因であり、アトピー性皮膚炎の発症リスクを増す。フィラグリン欠乏は角層細胞間バリア機能を低下させる。我々はこのバリア機能をになう構造とは、細胞間にシート状に広がる脂質層とそれを細胞辺縁で取り囲むタイトジャンクションとコルネオデスモゾームより構成されていると考えている。尋常性魚鱗癬では角層を肥厚させることでバリア機能がある程度代償されているが、室内塵ダニに由来するプロテアーゼなどにより角層の剥離が亢進するとバリア機能がいっそう低下し、アトピー性皮膚炎を発症すると考えている。

(皮膚の科学, 増16: 1-4, 2011)

キーワード：アトピー性皮膚炎, カリクレイン, コルネオデスモゾーム, タイトジャンクション, フィラグリン

はじめに

2011年2月、アトピー性皮膚炎治療研究会の第16回シンポジウムにおいて、戸倉新樹会頭のもと皮膚バリア異常に関連する演題が集められた。我々は最初の発表としてアトピー性皮膚炎の発症に関わってくる皮膚バリア異常の本質とは何か、自身のデータと過去の文献をもとに考案し、独自の仮説を提唱した。特に角層におけるタイトジャンクション(TJ)の存在とその意義を強調したい。

フィラグリン欠乏と尋常性魚鱗癬のバリア機能

古くからアトピー性皮膚炎患者では尋常性魚鱗癬を合併しやすいことが知られていた。尋常性魚鱗癬はフィラグリン遺伝子の変異によって発症する¹⁾。フィラグリンは表皮角化細胞が産生する蛋白で、顆粒細胞内では前駆体としてケラトヒアリン顆粒に存在し、その後分解されてフィラグリンモノマーになり、角層細胞内でケラチン線維を凝集する²⁾。その後はさらに分解されて天然保湿因子となる。フィラグリン遺伝子変異はアトピー性皮膚炎の発症リスクを高めることが知られている。これはフィラグリン欠乏が皮膚のバリア機能を低下させるためと説明されている。しかしなぜ低下するのか定説はない。

尋常性魚鱗癬では角層は肥厚しているが、経皮水分蒸散量でみると皮膚バリア機能は低下している³⁾。角層を物質が通過する経路は細胞自体を通過するもの(transcellular)、細胞間を通過するもの(paracellular)

の二通り考えられている。フィラグリン欠損マウス(Flaky-tail mouse)の表皮では後者の水溶性物質透過性の亢進が報告されている⁴⁾。フィラグリンの主要な機能はケラチン線維を凝集し細胞をコンパクト化することであるが、フィラグリン欠損マウスの角層細胞の形状に異常はないという。またフィラグリンの分解産物は皮膚のpHを低下させるので、フィラグリン欠乏は皮膚pHを上昇させ、角層剥離酵素が活性化するという説もあるが、フィラグリン欠損マウスでは皮膚pHの上昇はない⁴⁾。むしろヒト尋常性魚鱗癬の角層のセリンプロテアーゼ活性は低下していることが報告されている⁵⁾。フィラグリンは辺縁帯成分ともなるが分量は辺縁帯構成タンパクの1%未満である⁶⁾。辺縁帯の主成分であるロリクリンのノックアウトマウスでも機能は代償されてほとんど表現型が生じない⁷⁾。従ってフィラグリン欠損のバリア機能低下を辺縁帯形成異常によって説明することには難がある。そこでフィラグリン分解産物が皮膚の天然保湿因子の40%を提供するという点からその欠乏のおよぼす影響を以下において議論する。

水分減少はバリア機能の低下と 角層剥離の遅延をまねく

角層細胞どうしはコルネオデスモゾーム(角層間のデスモゾーム)により結合しており、これが分解されると落屑する⁸⁾。角層で水分が不足するとコルネオデスモゾームを分解する代表的な酵素であるセリンプロテアーゼSCCE(KLK7)の活性が低下し、角層が堆積し過角化をまねくことが報告されている⁹⁾。尋常性魚鱗癬では上述のように角層セリンプロテアーゼ活性は低下しており、実際に角層表層においてもコルネオデスモゾームは正常に比べて数多く残存している¹⁰⁾。

Akemi ISHIDA-YAMAMOTO M.D., Ph.D. and Satomi IGAWA M.D.

旭川医科大学皮膚科学講座

〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号

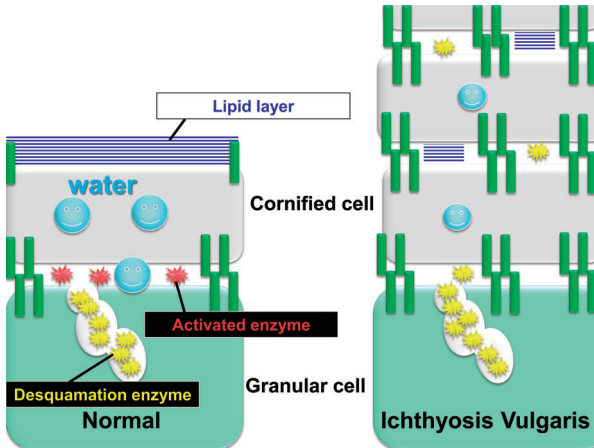


Fig. 1 Hypothetical scheme of corneocyte adhesion structures and intercellular lipid layers in normal skin and ichthyosis vulgaris. Water deficiency in ichthyosis vulgaris decreases desquamation enzyme activities and results in hyperkeratosis.

正常表皮ではコルネオデスモゾームは細胞表面の中央部分では3層目までに急速に分解され、それより上層では辺縁部分にしか存在しない¹¹⁾。辺縁にのこったコルネオデスモゾームにかこまれた細胞間隙にシート状の脂質層が存在する。アトピー性皮膚炎ではコルネオデスモゾームが細胞間に多数残っているの、細胞間脂質層がシート状に広がっていないと推定される。細胞間脂質層は最も重要な水分バリアである。筆者らは尋常性魚鱗癬とは細胞間脂質層の不全によるバリア機能低下が角層肥厚によってある程度代償されている状態と考えている (Fig. 1)。ここに角層剥離を亢進させる要素が加わるとバリア機能不全が顕在化し、アトピー性皮膚炎発症の契機となるという考えである。このときの剥離亢進の要素としては微生物のプロテアーゼ、過度な洗浄、搔破による人為的な剥離などが考えられる。

角層のタイトジャンクション

角層バリア機能の点から興味深いのは室内塵ダニの糞中のセリンプロテアーゼが TJ 成分を分解するという報告である¹²⁾。現在、表皮において TJ は顆粒層に存在するという考えが一般的である¹³⁾。しかし実は形態的な研究でカエルの表皮では角層に TJ があることが1965年に報告されている¹⁴⁾。我々は最近、ヒトでも角層に TJ が存在すると考えて正常ヒト表皮角層を電子顕微鏡で観察したところ、少なくとも下から7, 8層目までの各細胞の辺縁に TJ 様構造が存在した¹¹⁾ (Fig. 2)。形態的には顆粒層の TJ とは異なって TJ に特徴的な kissing points が見られず、隙間なく接着した隣接する細胞の平滑な膜であり、辺縁帯と連続していた。これは顆粒層で形成された TJ がトランス

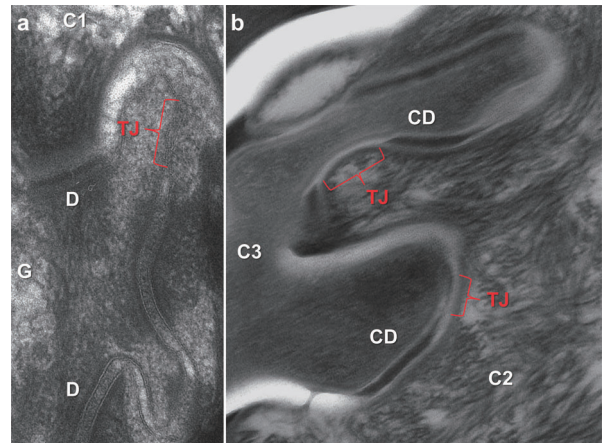


Fig. 2 Tight junctions (TJs) are present both in the stratum granulosum (a) and stratum corneum (b). C1 to C3, the first to the third cornified layers; CD, corneodesmosome; D, desmosome; G, the granular layer.

グルタミナーゼにより架橋されて辺縁帯と一体化しているためと考えている。角層の TJ 様構造が TJ 成分を含んでいることは、トリプシン処理によって辺縁帯を部分消化したのちに抗 occludin 抗体が同部位に反応することから確かめられた。また機能的に細胞間の物質透過性を規定しているかどうかを次の方法で検証した。まず瞬間接着剤によってブロック状に剥離した角層サンプルを colloidal lanthanum nitrate 含有液に浸透したところ、角層内の TJ 部分で浸透がブロックされていることが確認された (Fig. 3)。また KLK7 の発現をみると、層板顆粒から分泌された KLK7 が細胞間に存在する領域のコルネオデスモゾームには分解像が

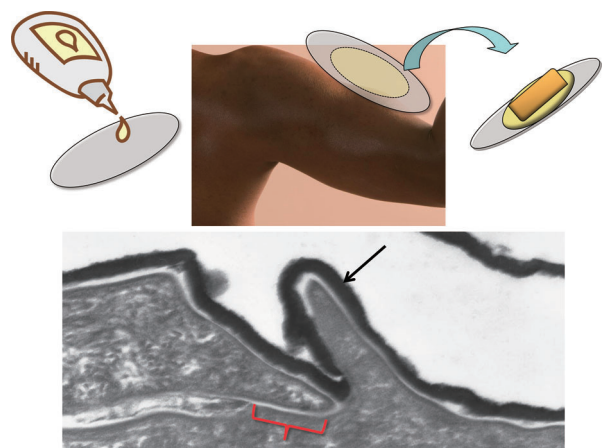


Fig. 3 Colloidal lanthanum perfusion was blocked at TJ domains. In order to see penetration of the tracer within the stratum corneum, we stripped the stratum corneum from the skin with quick-drying glue and incubated it with the electron-dense tracer, colloidal lanthanum nitrate. The tracer was found at the intercellular spaces (arrow), but not inside the spaces beyond the TJ-like domains.

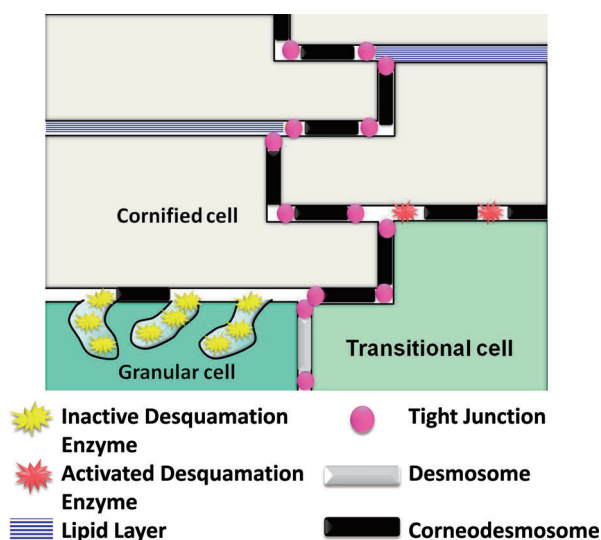


Fig. Hypothetical scheme of selective degradation of corneodesmosomes and formation of intercellular lipid layers. Proteases involved in the desquamation process are secreted from the apical side of the granular cells. Activated proteases degrade corneodesmosomes. Because cell peripheral interstices are sealed with tight junctions, ‘sandwiched’ corneodesmosomes are protected from the degradation process. The corneodesmosome-free spaces in the central (non-peripheral) area are filled with the lipid layers to form a continuous permeability barrier.

観察されたが、TJより外側にはKLK7は存在しなかった。このことから角層においても細胞間の物質の透過性を制御するTJが存在し、細胞辺縁部分のコルネオデスマゾームを分解からまもり、それより中央寄りの部分のコルネオデスマゾームを選択的に分解させ、細胞間脂質のシート状のバリアの形成を可能にしていると考えた (Fig. 4)。TJ成分であるclaudin-1の遺伝子多形がアトピー性皮膚炎と相関しているという最近の報告は、角層のTJが皮膚バリア構造の1要因であるという我々の説と矛盾しない¹⁵⁾。

皮膚バリア構成要素の補完的作用

アトピー性皮膚炎治療研究会のシンポジウムにおける指定演題として与えられた「皮膚バリア機能にとって何が重要か？」という課題に対する筆者らの現時点での回答は「皮膚バリア構成要素の補完的作用」としたい。フィラグリン欠損による潜在的な皮膚バリア機能低下があったとしてもそれを角質肥厚によって代償している尋常性魚鱗癬の段階でとどめておくことでアトピー性皮膚炎の発症を予防できる可能性があると考えている。

文 献

1. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WHI: Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci* 2009; 122: 1285-1294
2. 山本明美: フィラグリンとは. *皮膚アレルギーフロンティア* 2010; 8: 13-17
3. Flohr C, England K, Radulovic S, et al: Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1333-1336
4. Scharschmidt TC, Man MQ, Hatano Y, et al: Filaggrin deficiency confers a paracellular barrier abnormality that reduces inflammatory thresholds to irritants and haptens. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 496-506
5. Suzuki Y, Koyama J, Moro O, et al: The role of two endogenous proteases of the stratum corneum in degradation of desmoglein-1 and their reduced activity in the skin of ichthyotic patients. *Br J Dermatol* 1996; 134: 460-464
6. Nemes Z, Steinert PM: Bricks and mortar of the epidermal barrier. *Exp Mol Med* 1999; 31: 5-19
7. Jarnik M, de Viragh PA, Schärer E, et al: Quasi-normal cornified cell envelopes in loricrin knockout mice imply the existence of a loricrin backup system. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 102-109
8. Ishida-Yamamoto A, Kishibe M: Involvement of corneodesmosome degradation and lamellar granule transportation in the desquamation process. *Med Mol Morphol* 2011; in press
9. Watkinson, A, Harding C, Moore A, Coan P: Water modulation of stratum corneum chymotryptic enzyme activity and desquamation. *Arch Dermatol Res* 2001; 293: 470-476
10. 北島康雄: 北島康雄レクチャー. 皮疹を因数分解してみよう. *Visual Dermatology* 2010; 9: 1237-1297
11. Igawa S, Kishibe M, Murakami M, et al: Tight junctions in the stratum corneum explain spatial differences in corneodesmosome degradation. *Exp Dermatol* 2011; 20: 53-57
12. Wan H, Winton HL, Soeller C, et al: The transmembrane protein occludin of epithelial tight junctions is a functional target for serine peptidases from faecal pellets of *Dermatophagoides pteronyss-*

- sinus. Clin Exp Allergy 2001; 31: 279-294
13. O'Neill CA, Garrod D: Tight junction proteins and the epidermis. Exp Dermatol 2011; 20: 88-91
14. Farquhar MG, Palade GE: Cell junctions in amphibian skin. J Cell Biol 1965; 26: 263-291
15. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al: Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2010; Dec 15

What is Important for the Skin Barrier ?

Akemi Ishida-Yamamoto and Satomi Igawa

Department of Dermatology, Asahikawa Medical University
Midorigaoka Higashi 2-1-1-1, Asahikawa 078-8510, Japan

Key words : *atopic dermatitis, corneodesmosome, filaggrin, kallikrein, tight junction*

Mutations in the filaggrin gene cause ichthyosis vulgaris, and are an important risk factor for atopic dermatitis. Filaggrin deficiency impairs the paracellular permeability barrier in the stratum corneum. We propose that the key structural components of this barrier are intercellular lipid lamella, corneodesmosomes, and tight junctions. In ichthyosis vulgaris, the thickened stratum corneum compensates for defective barrier function. If the desquamation rate is increased as a result of factors such as house dust mite proteases, the skin barrier function cannot be compensated for and this may lead to atopic dermatitis.

Skin Research, Suppl. 16 : 1-4, 2011