

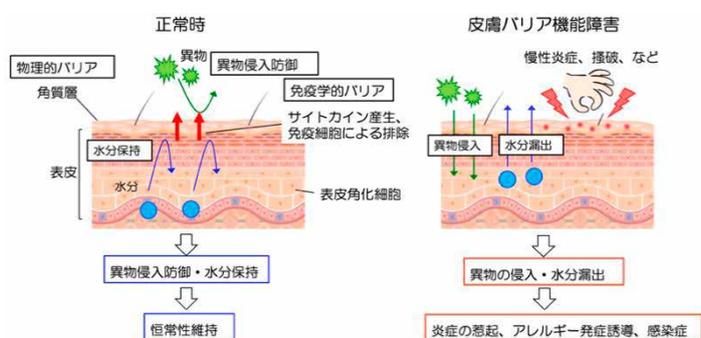
細胞内エネルギー代謝理解からの皮膚バリア維持機構の解明

本田 哲也

浜松医科大学 皮膚科学講座

【研究の背景】

皮膚は外界からの異物侵入の排除や生体の水分保持に必須の働きをする重要なバリア臓器である¹⁾。皮膚バリア機能は大きく「物理的バリア」と「免疫学的バリア」に分けられる。物理的バリアとは皮膚の物理的構造(角質層、タイトジャンクションなど)である。免疫学的バリアとは、皮膚の種々の免疫応答による異物排除機構を指す。皮膚バリア機能の破綻は種々の感染症やアレルギー発症、慢性炎症につながるため、その維持機構の解明は感染防御やアレルギー発症抑制に極めて重要となる。皮膚バリアの主体となる細胞が、表皮角化細胞である。表皮角化細胞は皮膚の再表層(表皮)を構成する主要細胞であり、角質層形成や種々のメディエーター産生により皮膚バリア機能を形成する。したがって表皮角化細胞の機能制御は、皮膚バリア機能制御に直結する。



従来、物理的刺激や炎症病態において皮膚バリア機能が低下することは知られてきた。しかし、それらの病態においてどのようなメカニズムで皮膚バリア機能が低下するのか、どのように回復するのか、皮膚バリア機能低下が炎症病態誘導にどのように関わるのか、など根本的な事象については不明な点が多い。

このメカニズムとして、申請者は細胞内エネルギー代謝に着目した。細胞内エネルギー代謝は大きく解糖系、電子伝達系(アミノ酸代謝、脂肪酸代謝)に分けられる。一般に細胞内エネルギー代謝はエネルギー産生、細胞の生存維持の役割を担う。しかし近年、これら細胞内エネルギー代謝が種々の細胞機能制御に深く関与していることが明らかとなっている。しかし、表皮角化細胞機能における細胞内エネルギー代謝の意義は解析が十分に進んでいない。

【目的】

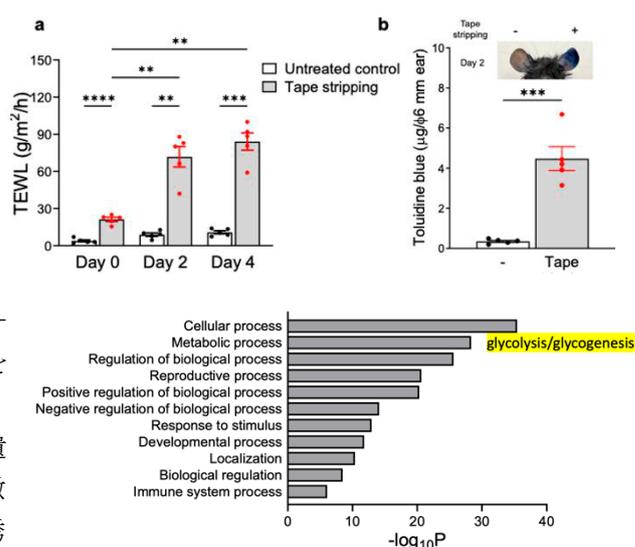
本研究では表皮角化細胞の細胞内エネルギー代謝制御の観点から皮膚バリア維持機構を解明し、難治性皮膚疾患の新規治療開発を目指すことを目的とする。

【方法】

微弱な皮膚バリア障害モデルとして、マウス搔破モデル(テープストリッピング)を用いた。日常刺激で皮膚が日々受ける微弱な刺激を模倣するため、1度の刺激でテープストリッピングを3回、それを1日おきに3回繰り返すという最小限の刺激モデルを確立した。このモデルにおいて、組織学的解析、経表皮水分蒸散量(TEWL)測定、RNA シークエンス解析、表皮角化細胞を用いた培養系での解析を主に行った。

【結 果】

テープストリッピング刺激後の皮膚では TEWL、色素透過性が亢進し、バリア機能障害が誘導される(右図上)。このとき、皮膚(表皮シート)ではエネルギー代謝系、特に解糖系が大きく変化していることが RNA シークエンス解析から明らかとなった(右図下)。また刺激後表皮角化細胞ではグルコーストランスポーターである Glut1 の発現が上昇していた。グルコーストランスポーター阻害剤(WZB-117)は、刺激後皮膚での TEWL 上昇、色素透過性亢進をほぼ完全に抑制した。WZB-117 はさらに皮膚バリア機能に深く関係する Filaggrin の発現を有意に上昇した。さらに培養表皮角化細胞においても、Filaggrin、Loricrin、Involucrin などの皮膚バリア関連分子の遺伝子発現を有意に上昇させた。すなわち、皮膚の微弱な刺激は表皮角化細胞の解糖系を亢進させることで、バリア障害を誘導することが明らかとなった。



【考 察】

従来、摩擦や搔破などの物理的刺激による皮膚バリア障害は、角層の物理的剥離により生じると考えられてきた。しかし本研究結果は、微弱刺激による皮膚バリア障害は表皮角化細胞の解糖系を介し誘導されるという、従来とは全く異なる新しい概念の提唱につながるものとする。現在、微弱刺激からの解糖系亢進メカニズム、解糖系亢進からのバリア障害誘導メカニズムについてさらなる検証を進めているところである。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究結果は、解糖系の制御により、微弱刺激による皮膚バリア障害を予防できる可能性を強く示唆する。微弱刺激は臨床的には様々な湿疹病変を誘導する。湿疹は皮膚疾患で最も頻度の高い疾患である。また皮膚バリア障害はアレルギー発症の起点でもある。したがって、本研究により皮膚バリア障害の予防が可能となれば、その臨床的意義・貢献は極めて大きくなることが期待される。

【参考・引用文献】

1. Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, Egawa G. The immunological anatomy of the skin. Nat Rev Immunol 19: 19-30, 2019.