

常在細菌と皮膚の自然免疫防御システム

Microbial Symbiosis with the Innate Immune Defense System of the Skin

Gallo RL, Nakatsuji T.

J Invest Dermatol. 2011 Jun 23. doi:10.1038/jid.2011.182. [Epub ahead of print]

皮膚は感染に対して様々な保護メカニズムを持つ。自然免疫系への主要な寄与因子は抗菌ペプチド(AMP)であり、これは体内に侵入する病原体に対するファーストラインでの防御である。しかし最近の研究から、ヒト起源以外の皮膚の自然免疫系が明らかになってきた。本レビューでは、自然免疫系の重要性および健康な皮膚を保つ上での正常な皮膚細菌叢との関係に関する最近の研究結果を報告する。

ヒト皮膚でのAMP産生源は主にケラチノサイト、マスト細胞、好中球および脂腺細胞である。最近、ケラチノサイトに構成的に発現しているヒトβデフェンシン(hBD)-1の還元型が強力なAMPであること、感染、炎症、受傷によりケラチノサイトにおけるhBD-2、hBD-3、ヒトカテリシジンの発現が上昇することが明らかになった。またケラチノサイトが産生するリボヌクレアーゼ(RNase)5および7は、RNase活性とは無関係のメカニズムで抗菌活性を示す。培養ヒト脂腺細胞ではカテリシジン、hBD-2、および抗菌性ヒストンH4などのAMPの発現レベルがグラム陽性菌存在下で上昇する。皮脂の主要成分である遊離脂肪酸(FFA)も抗菌バリアとして働き、これらFFAは*Propionibacterium acnes* (アクネ菌)や*Staphylococcus epidermidis* (表皮ブドウ球菌)などヒト皮膚の常在細菌叢から分泌されるリパーゼにより産生される。エクリン腺も表皮表面へのAMPの重要な供給源である。

驚くべきことに、ヒト表皮の常在細菌もAMPを産生することが明らかになってきている。*Lactococcus* (乳酸球菌)、*Streptococcus* (連鎖球菌)、*Streptomyces* (ストレプトミセス)などの多くのグラム陽性菌は他の細菌の増殖を阻害する因子を産生する。皮膚の常在細菌である表皮ブドウ球菌はエビデルミン、Pep5、エビランシンK7 など様々なバクテリオシンを産生する。著者の研究グループは表皮ブドウ球菌により産生されるフェノール可溶性モデュリン(PSM)γおよびPSMδが宿主にとって有益であり、正常皮膚表面にAMPを供給することを示した。また最近、鼻腔に表皮ブドウ球菌が存在する人は黄色ブドウ球菌の鼻腔内コロニー形成率が著しく低く、これは表皮ブドウ球菌の分泌するセリプロテアーゼによる黄色ブドウ球菌のバイオフィーム形成阻害効果によることが明らかになった。

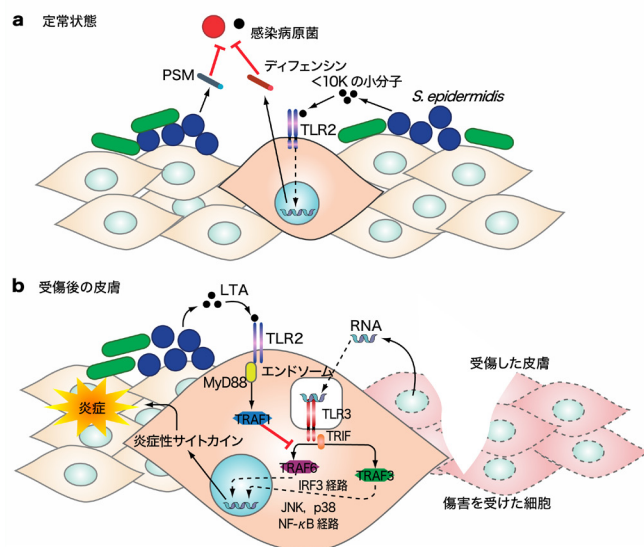
また、腸の常在細菌が産生する共生因子が宿主免疫系の調節に有益に働き、自己免疫疾患や感染による炎症のリスクを低減することもわかっている。こうした因子には、*Bacteroides fragilis* (バクテロイデス・フラジリス)の産生するポリサッカライドA、腸内細菌による食物繊維の発酵により産生される短鎖脂肪酸などがある。受傷した皮膚では表皮ブドウ球菌の産生するリポタイコ酸が、ケラチノサイトからの炎症性サイトカイン放出およびTLR2依存性メカニ

ムによる炎症を抑制する。一方で、ヒト皮膚モデルでは表皮ブドウ球菌がAMPの発現を抑制するという報告もある。皮膚のホメオスタシスは自然免疫応答の回避と刺激の均衡により保たれている。

細菌叢の不均衡により生じる非感染性の皮膚疾患には、尋常性座瘡、アトピー性皮膚炎、乾癬、酒さなどがある。最近、これらの病因に皮膚でのAMP産生の変化が関与していることが示されている。

結論として、皮膚の自然免疫系が皮膚の細菌叢とともに病原菌のコロニー形成および日和見菌の過剰増殖に対するバリアとして働くことが明らかになってきた。通常は様々な皮膚感染症に対して抗生物質が使用されるが、その非特異的な殺菌作用は、細菌叢により保たれているホメオスタシスに影響を与える可能性がある。健康な皮膚を保つには、正常細菌叢の回復と維持が重要である。さらに、細菌の産生するAMPを病原菌特異的な安全な抗菌薬として皮膚感染症の治療に応用できる可能性もある。

図：皮膚の自然免疫系における常在細菌の分子レベルでの相互作用



皮膚常在細菌の産生する因子は皮膚の自然免疫系を調節する。(a)定常状態では、健康なヒト皮膚の正常細菌叢の主要構成菌である表皮ブドウ球菌は抗菌ペプチドであるフェノール可溶性モデュリン(PSM)δとPSMγを産生する。これらは病原菌と考えられる細菌のコロニー形成のバリアとして働く。さらに、げっ歯類皮膚またはヒトケラチノサイトでは、表皮ブドウ球菌がTLR2シグナリングを介してデフェンシンの発現を増加させる小分子を分泌する。(b)皮膚が受傷すると、傷害を受けた細胞由来のRNAがケラチノサイトでTLR3を活性化し、制御できない炎症が起きると、創傷治癒が遅れる。ブドウ球菌のLTAはケラチノサイトからの過剰な炎症性サイトカインの放出とTLR2依存性のメカニズムによる炎症を阻害する。

IRF:IFN-調節因子、JNK:C-Jun N末端キナーゼ、LTA:リボタイコ酸、MyD88:myeloid differentiation primary response gene 88、TLR:Toll様受容体、TRAF:腫瘍壊死因子受容体関連因子、TRIF:IFN-βの発現に関与するTIRDM含有アダプター。



Comments from Opinion Leader

監修：京都大学大学院医学研究科 皮膚科学 准教授 梶島健治 先生

細菌叢の不均衡により生じる非感染性の皮膚疾患には、尋常性座瘡、アトピー性皮膚炎、乾癬、酒さなどがあり、その機序や治療への応用の期待が大きい。このレビュー論文は世界の第一人者であるGallo博士が執筆され、皮膚の自然免疫の最近の動向を理解する上で極めて有用であると考えられる。