



令和3年7月19日

各報道機関 御中

宮崎大学企画総務部  
総務広報課長

アトピー性皮膚炎の増悪化を阻止する仕組みを発見  
ー樹状細胞がアトピー性皮膚炎の増悪化阻止に重要な役割を担うー

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

日頃より本学の教育・研究についてご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

この度、本学医学部医学科の佐藤克明（感染症学講座免疫学分野）と天野正宏（感覚運動医学講座皮膚科学分野教授）の共同研究チームは、白血球の一種である樹状細胞が免疫バランスを維持することよりアトピー性皮膚炎の増悪化を阻止する仕組みを明らかにしました。この成果を応用することで、アトピー性皮膚炎に対する新たな治療法の開発につながる可能性が期待できます。

本研究成果は、国際免疫学会連合学術誌の*Frontiers in Immunology*誌に論文名「*Congenital deficiency of conventional dendritic cells promotes the development of atopic dermatitis-like inflammation*」で受理されました（詳細は別紙参照）。

つきましては、本研究成果を取材いただき、記事として取り上げていただければ幸いです。

なお、解禁日時は2021年7月27日（中央ヨーロッパ夏時間07:00、日本時間00:00）でありますことを申し添えます。

敬具

問い合わせ先

（研究に関すること）

医学部医学科感染症学講座免疫学分野

教授 佐藤 克明

TEL : 0985-85-9815 FAX : 0985-85-9815

（報道に関すること）

医学部総務課総務係

TEL : 0985-85-9014

発信元

企画総務部総務広報課

TEL : 0985-58-7114 FAX : 0985-58-2886

2021年7月19日  
国立大学法人宮崎大学

## アトピー性皮膚炎の増悪化を阻止する仕組みを発見

### —樹状細胞がアトピー性皮膚炎の増悪化阻止に重要な役割を担う—

#### 本研究成果のポイント

- 樹状細胞は免疫バランスの維持に働く
- 樹状細胞はアトピー性皮膚炎の増悪化を阻止する
- アトピー性皮膚炎の新たな治療法開発へ手がかり

宮崎大学(池ノ上 克学長)は、白血球の一種である樹状細胞<sup>※1</sup>が免疫バランスを維持することによりアトピー性皮膚炎<sup>※2</sup>の増悪化を阻止する仕組みを明らかにしました。これは医学部医学科(片岡寛章医学部長)の佐藤克明教授(免疫学)と天野正宏教授(皮膚科学)の共同研究チームによる研究成果です。

アトピー性皮膚炎は強いかゆみを伴う湿疹が全身または部分的に発生する皮膚のアレルギー疾患で、よくなったり悪くなったりを繰り返すという特徴があります。アトピー性皮膚炎の原因は、これまでに完全には明らかにされていませんが、遺伝的・体質的な要因や環境要因、生活動作などの様々な要因が複雑に関わることで発症すると考えられています。アトピー性皮膚炎はわが国を含む先進国において、過去30年で患者数が急増し、先進国の小児の最大20%と成人の1~3%が罹患しております。アトピー性皮膚炎の治療方法は、主に適切なスキンケアと塗り薬(ステロイド、アトピー性皮膚炎治療薬など)による薬物治療ですが、根本的な治療法に至っておりません。

アトピー性皮膚炎は、皮膚のバリア機能の低下などを背景として、皮膚から入った無害な異物(アレルギー)に対する過剰な免疫応答(アレルギー反応)により生じると考えられております。細菌やウイルスなどの病原性微生物に対する免疫応答はこれらを捕食した樹状細胞により開始されると想定されております。一方、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患における樹状細胞の役割については不明な点が多く残されております。

研究チームは、樹状細胞を欠損したマウス(樹状細胞欠損マウス)では野生型マウスとは異なり、アレルギー発症に寄与する複数種類の白血球が増加し、免疫バランスが喪失していることを認めました。さらに樹状細胞欠損マウスは野生型マウスと比較して、アトピー性皮膚炎が増悪化することを明らかにしました。

従来、樹状細胞はアトピー性皮膚炎の発症や増悪化にも重要な役割を担っていると考えられておりました。しかしながら、今回、樹状細胞の欠損状態におけるアトピー性皮膚炎を初めて検証することにより、樹状細胞はアトピー性皮膚炎の発症や増悪化には必要ではなく、むしろ免疫バランスを維持することによりアトピー性皮膚炎の増悪化阻止に作用する重要な知見を得ることができました。この成果を応用することで、アトピー性皮膚炎に対する新たな治療法の開発につながる可能性が期待できます。

本研究成果は、2021年7月27日(中央ヨーロッパ夏時間 07:00、日本時間 00:00)に国際免疫学会連合学術誌『*Frontiers in Immunology*』のオンライン速報版で公開されます。

## 1. 背景

免疫応答は、白血球である免疫細胞が生体内に侵入した細菌やウイルスなどの病原体（抗原）を認識して排除し、宿主を病原体の感染から守る高度なシステムです。免疫応答では、侵入してきた異物（抗原）である病原体を抗原提示細胞<sup>※3</sup>である樹状細胞(dendritic cells; DCs)やマクロファージ<sup>※4</sup>が最初に取り込んで活性化し、情報伝達物質(サイトカイン<sup>※5</sup>)を分泌して自身や他の免疫細胞による捕食、殺菌を促し、適切な炎症を引き起こします。それと同時に、抗原提示細胞がT細胞<sup>※6</sup>に病原体(抗原)の情報とサイトカインを与えて活性化させ、病原体やその感染細胞を攻撃して排除します。一方、無害な異物である環境物質(アレルゲン)や自己成分に対して過剰な免疫応答が起こった場合には、アレルギー疾患や自己免疫疾患の発症に繋がると考えられています。このため、生体には不利益な免疫応答を阻止する様々な機構が備わっております。

アトピー性皮膚炎は強いかゆみを伴う湿疹が全身または部分的に発生する皮膚のアレルギー疾患で、よくなったり悪くなったりを繰り返すという特徴があります。アトピー性皮膚炎の原因は、これまでに完全には明らかにされていませんが、遺伝的・体質的な要因や環境要因、生活動作などのさまざまな要因が複雑に関わることで発症すると考えられています。アトピー性皮膚炎はわが国を含む先進国において、他のアレルギー疾患と同様に過去30年で患者数が急増し、先進国の小児の最大20%と成人の1~3%が罹患しております。アトピー性皮膚炎の治療方法は、主に適切なスキンケアと塗り薬(ステロイド、アトピー性皮膚炎治療薬など)による薬物治療ですが、根本的な治療法に至っておりません。

アトピー性皮膚炎の素因として免疫系とともに表皮バリア機能に関わる因子と環境因子の相互作用が考えられております。すなわち、アレルゲンのバリア機能の低下した皮膚への侵入では、アレルゲンを捕食した抗原提示細胞によりナイーブ CD4<sup>+</sup>T 細胞<sup>※6</sup>から誘導された2型ヘルパーT細胞(type 2 T helper cells; T<sub>H</sub>2細胞)<sup>※7</sup>がアレルゲン特異的B細胞<sup>※8</sup>の活性化と形質細胞<sup>※8</sup>への分化を誘導し、アレルゲン特異的抗体(IgE<sup>※9</sup>)の産生を誘導します。さらにこのアレルゲン特異的IgEが肥満細胞や好塩基球に結合し、感作が成立します。続いて皮膚に再侵入したアレルゲンによりIgEが架橋されると肥満細胞や好塩基球が活性化し、顆粒中の化学伝達物質(ヒスタミン<sup>※10</sup>等)の放出(脱顆粒)やサイトカインの産生によりアトピー性皮膚炎の症状を引き起こします。また、皮膚バリア機能の低下により皮膚に生息する黄色ブドウ球菌が増加し、アトピー性皮膚炎の症状を増悪することも知られています。

樹状細胞は免疫細胞の中で最初に病原体に出会い、T細胞を最も強く活性化する抗原提示細胞であることから「免疫反応の司令塔」としての役割を担っており、これまでアトピー性皮膚炎の発症と増悪化に深く関与すると考えられておりました。

研究チームは、樹状細胞を欠損したマウス(樹状細胞欠損マウス)を用いることにより、アトピー性皮膚炎の発症と増悪における樹状細胞の役割の解明に挑みました。

## 2. 研究手法と成果

研究チームは、まず初めに、野生型マウスと樹状細胞欠損マウスの免疫組織(脾臓、皮膚所属リンパ節)における免疫細胞の構成について比較検討しました。その結果、野生型マウスと比較して、樹状細胞欠損マウスではT細胞の割合が減少していましたが、好中球、好酸球、好塩基球/肥満細胞等の顆粒球の割合の増加が認められました。以上の結果が

ら、樹状細胞の欠損下ではアレルギーに関与する顆粒球の増加を誘発することが明らかとなりました。

次に野生型マウスと樹状細胞欠損マウスの血清中のサイトカインの産生について比較検討しました。その結果、野生型マウスと比較して、樹状細胞欠損マウスでは血清中の腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF)- $\alpha$ 、インターフェロン (interferon)- $\gamma$ 、インターロイキン (interleukin; IL)-4、IL-5、IL-13、IL-17 等の炎症に関与するサイトカインや免疫細胞の分化・増殖に重要な役割を担う Flt3 リガンド (FMS-related tyrosine kinase 3 ligand; Flt3L)の産生の亢進が認められました。また、野生型マウスの皮膚組織と比較して、樹状細胞欠損マウスの皮膚組織では IL-4、IL-33、TARC (thymus and activation-regulated chemokine)、S100a 等のアレルギー性炎症に関わる遺伝子群の発現亢進、皮膚バリア機能に関わるフィラグリン<sup>※11</sup> 遺伝子の発現低下が認められました。以上の結果から、樹状細胞の欠損下ではアレルギー性炎症と皮膚バリア機能の低下を誘発することが明らかとなりました。

さらに、野生型マウスと樹状細胞欠損マウスの免疫組織における CD4<sup>+</sup>T 細胞と自然リンパ球 (innate lymphoid cells; ILCs)<sup>※12</sup> の挙動について比較検討しました。その結果、野生型マウスと比較して、樹状細胞欠損マウスでは IFN- $\gamma$  産生 1 型ヘルパー T 細胞 (type 1 T helper cells; T<sub>H</sub>1 細胞)<sup>※7</sup>、IL-4/IL-13 産生 T<sub>H</sub>2 細胞、IL-17 産生 17 型ヘルパー T 細胞 (type 17 T helper cells; T<sub>H</sub>17 細胞)<sup>※7</sup> の割合の減少、IL-5/IL-13 産生 2 型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cells; ILC2)<sup>※12</sup>、IL-17 産生 3 型自然リンパ球 (group 3 innate lymphoid cells; ILC3)<sup>※12</sup> の割合の増加が認められました。以上の結果から、樹状細胞の欠損下ではアトピー性皮膚炎の発症と増悪に関わる ILC2 の増加を誘発することが明らかとなりました。一方、野生型マウスと比較して、樹状細胞欠損マウスでは血清中の IgG<sup>※9</sup> と IgE の産生亢進、免疫組織における IgM<sup>+</sup>B 細胞、IgG<sup>+</sup>B 細胞、IgE<sup>+</sup>B 細胞の割合の増加が認められました。以上の結果から、樹状細胞の欠損下では抗体産生の亢進を誘発することが明らかとなりました。

最後に野生型マウスと樹状細胞欠損マウスへの MC903 (カルシポトリオール)<sup>※13</sup> の耳介塗布によるアトピー性皮膚炎の病勢について比較検討しました。その結果、野生型マウスと比較して、樹状細胞欠損マウスでは皮膚肥厚や鱗屑を指標とした病態の増悪化 (図 1A、1B) とともに、表皮層<sup>※14</sup> 肥厚や白血球浸潤で示される皮膚炎症の亢進 (図 1C) が認められました。また、野生型マウスと比較して、樹状細胞欠損マウスでは湿疹性炎症皮膚病変における黄色ブドウ球菌の皮膚定着の亢進が認められました。以上の結果から、樹状細胞の欠損下では Flt3 リガンド産生過剰に基づく顆粒球、B 細胞、ILC2 の増加に起因し、T<sub>H</sub>2 応答が関与しない 2 型免疫応答を惹起することにより、皮膚炎症、皮膚バリア機能低下とこれに起因する黄色ブドウ球菌の皮膚定着が促進され、アトピー性皮膚炎の増悪化を導くことが明らかとなりました。

### 3. 今後の期待

今回、樹状細胞が免疫バランスを維持することよりアトピー性皮膚炎の増悪化阻止に作用する重要な知見を得ることができました (図 2)。この成果を応用することで、アトピー性皮膚炎に対する新たな治療法の開発につながる可能性が期待できます。

〈原著論文情報〉

Yotaro Nishikawa, Tomohiro Fukaya, Takehito Fukui, Tomofumi Uto, Hideaki Takagi, Junta Nasu, Noriaki Miyanaga, Dieter Riethmacher, Narantsog Choijookhuu, Yoshitaka Hishikawa, Masahiro Amano and Katsuaki Sato

“Congenital deficiency of conventional dendritic cells promotes the development of atopic dermatitis-like inflammation” *Frontiers in Immunology*, 12:712676, 2021

〈報道担当・問い合わせ先〉

(研究に関すること)

国立大学法人宮崎大学 医学部医学科 感染症学講座免疫学分野  
教授 佐藤 克明(さとう かつあき)

TEL:0985-85-9815 FAX:0985-85-9815

(報道に関すること)

国立大学法人宮崎大学医学部総務課総務係

TEL:0985-85-9014 FAX:0985-85-3101

(発信元)

国立大学法人宮崎大学企画総務部総務広報課

TEL:0985-58-7114 FAX:0985-58-2886

## <補足説明>

### ※1 樹状細胞(dendritic cells; DCs)

樹状細胞は樹状突起を持つ白血球。抗原提示細胞の中で樹状細胞が最も強力に T 細胞を活性化する。

### ※2 アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎はかゆみのある湿疹が、慢性的に良くなったり悪くなったりを繰り返す皮膚のアレルギー疾患。アトピー性皮膚炎では、皮膚のバリア機能が低下しているため、体外から抗原や刺激が入りやすくなっており、これらが免疫細胞を活性化し、アレルギー性炎症を引き起こす。アトピー性皮膚炎は先進国の小児の最大20%と成人の1~3%が罹患している。アトピー性皮膚炎の治療は、スキンケア、薬物療法(ステロイド、アトピー性皮膚炎治療薬など)、悪化要因の対策の3つが基本となるが、根本的な治療法に至っていない。

### ※3 抗原提示細胞

樹状細胞やマクロファージなどを含む白血球の一種。体内に侵入してきた病原体(細菌やウイルス)やその感染細胞などの断片を異物(抗原)として自己の細胞表面上に提示し、T 細胞を活性化する細胞。抗原提示細胞は細胞表面上に主要組織適合性複合体(major histocompatibility complex; MHC)分子を持ち、これに抗原をのせて提示する。T 細胞は MHC 分子上に提示された抗原を T 細胞受容体(T-cell receptor; TCR)により認識して活性化し、異物(抗原)を攻撃して排除する。

### ※4 マクロファージ

大食細胞とも呼ばれ、微生物・異物、死んだ細胞の貪食作用を示す白血球。

### ※5 サイトカイン

サイトカインは免疫細胞から分泌されるタンパク質で、特定の受容体を発現する細胞に情報伝達を行う。多くの種類があるが、特に免疫や炎症に関係したものが多い。また細胞の増殖、分化、細胞死、あるいは創傷治癒などに関係するものもある。サイトカインは、インターフェロン(interferon; IFN)、インターロイキン(interleukin; IL)、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor; TNF)、コロニー刺激因子(colony stimulating factor; CSF)に分類される。

### ※6 T細胞、CD4<sup>+</sup>T 細胞

T 細胞はリンパ球の一種で、CD4<sup>+</sup>T 細胞と CD8<sup>+</sup>T 細胞に分けられる。CD4<sup>+</sup>T 細胞は抗原の感作を受けていないナイーブ CD4<sup>+</sup>T 細胞からヘルパー T 細胞に分化し、サイトカインを産生して他の免疫細胞の活性化を調節する。CD8<sup>+</sup>T 細胞はナイーブ CD8<sup>+</sup>T 細胞からキラー T 細胞に分化し、宿主にとって異物になる細胞(ウイルス感染細胞、がん細胞など)や、病原体を認識して破壊する。

### ※7 1 型ヘルパー T 細胞(T<sub>H</sub>1 細胞)、2 型ヘルパー T 細胞(T<sub>H</sub>2 細胞)、17 型ヘルパー T 細胞(T<sub>H</sub>17 細胞)

CD4<sup>+</sup>ヘルパー T 細胞は機能的に IFN- $\gamma$  を産生する 1 型ヘルパー T 細胞(type 1 T helper cells; T<sub>H</sub>1 細胞)、IL-4、IL-5、IL-13 など産生する 2 型ヘルパー T 細胞(type 2 T helper cells; T<sub>H</sub>2 細胞)

胞)、IL-17を産生する17型ヘルパーT細胞(type 17 T helper cells; T<sub>H</sub>17細胞)に分類される。産生されるサイトカインによりT<sub>H</sub>1細胞はマクロファージ、T<sub>H</sub>2細胞はB細胞、T<sub>H</sub>2細胞は好中球を活性化する。T<sub>H</sub>1細胞は細胞内寄生細菌やウイルスに対する感染防御と自己免疫疾患、T<sub>H</sub>2細胞は寄生虫に対する感染防御とアレルギー疾患、T<sub>H</sub>17細胞は細胞外寄生細菌や真菌に対する感染防御と炎症性疾患や自己免疫疾患に関与する。

#### ※8 B細胞

B細胞はリンパ球の一種で、免疫グロブリン(immunoglobulin; Ig)を発現する。T<sub>H</sub>2細胞により活性化されたB細胞は形質細胞に分化し、分泌型の免疫グロブリンである抗体を産生する。

#### ※9 IgE、IgG

ヒトのB細胞は5種類の免疫グロブリン(IgM、IgD、IgG、IgA、IgE)を発現し、形質細胞に分化後、5種類の抗体(IgM、IgD、IgG、IgA、IgE)を産生する。IgGは細菌やウイルスに対する抗体、IgEは寄生虫やアレルゲンに対する抗体として作用する。

#### ※10 ヒスタミン

ヒスタミンは生体内で、アミノ酸であるヒスチジンから合成される。末梢では主に肥満細胞に貯えられ、刺激に応じて放出されアレルギー反応に関与する。

#### ※11 フィラグリン

フィラグリンは、表皮の顆粒細胞で産生される塩基性タンパク質の1種。ヒトにおいて皮膚のバリア機能に欠かすことのできない角質層を形成するに当たり、フィラグリンはケラチンと共に重要な役割を担っている。フィラグリン遺伝子の異常とアトピー性皮膚炎の有病率には有意な相関関係が認められる。また、フィラグリン遺伝子の変異の有無に関わらず、中程度から重症のアトピー性皮膚炎患者においてフィラグリン蛋白の発現減少が認められ、フィラグリン蛋白の発現がアトピー性皮膚炎の発症と増悪に深く関与していることが示唆されている。

#### ※12 自然リンパ球(innate lymphoid cells; ILCs)、2型自然リンパ球(group 2 innate lymphoid cells:ILC2)、3型自然リンパ球(group 3 innate lymphoid cells:ILC3)

自然リンパ球(Innate lymphoid cells, ILCs)はリンパ球類似の形態を示し、T<sub>H</sub>細胞と同様のサイトカインを産生するが、抗原受容体を発現しない免疫細胞として見出された。アトピー性皮膚炎ではILC2の関与が報告されている。

#### ※13 MC903(カルシポトリオール)

MC903(カルシポトリオール)は活性型ビタミンD3誘導体。商品名はドボネックス。ドボネックス軟膏は乾癬の治療薬に用いる。一方、アトピー性皮膚炎モデルマウスの1つとして、MC903塗布モデルマウスが知られている。

#### ※14 表皮層

体の表面を覆っている皮膚は、外側から表皮、真皮、皮下組織の三層構造をなす。表皮は、外側から角層、顆粒層、有棘層、基底層の4つの層から成っており、その大部分を角化細胞と、それが変化した細胞が占めている。

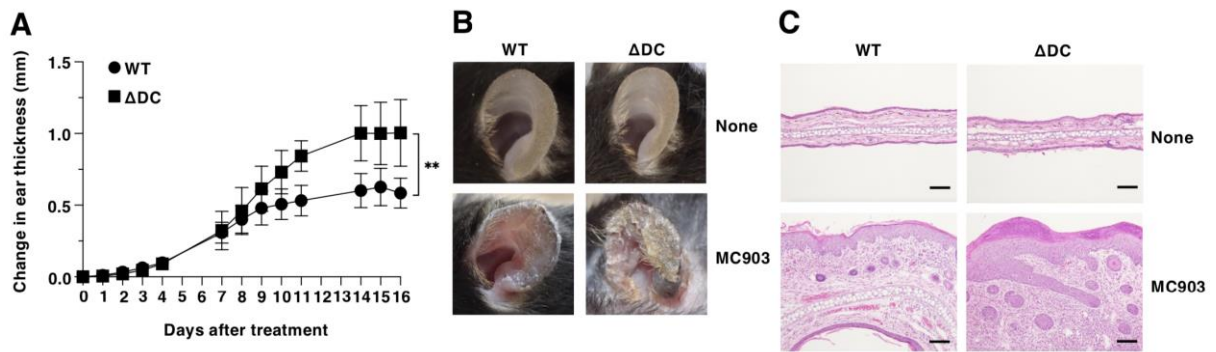


図1 樹状細胞欠損下でのアトピー性皮膚炎の進展

野生型マウス(WT)や樹状細胞欠損マウス( $\Delta$ DC)にMC903の耳介塗布よりアトピー性皮膚炎を発症させた結果。(A)MC903の耳介塗布前後の皮膚肥厚を示す。野生型マウス(WT)と比較して、樹状細胞欠損マウス( $\Delta$ DC)では皮膚肥厚の亢進が認められる。(B)MC903の耳介塗布前後の耳介写真。上段は塗布前(None)、下段はMC903塗布後(MC903)。野生型マウス(WT)と比較して、樹状細胞欠損マウス( $\Delta$ DC)では耳介皮膚の肥厚が亢進、鱗屑が増加している。(C)皮膚炎症像を示す。皮膚病理組織をヘマトキシリン・エオジン(HE)染色にて解析した。野生型マウス(WT)と比較して、樹状細胞欠損マウス( $\Delta$ DC)では表皮層肥厚や白血球浸潤で示される皮膚炎症が亢進している。 $**P < .01$ ; 野生型マウス(WT)との比較の統計学的有意差を示す。



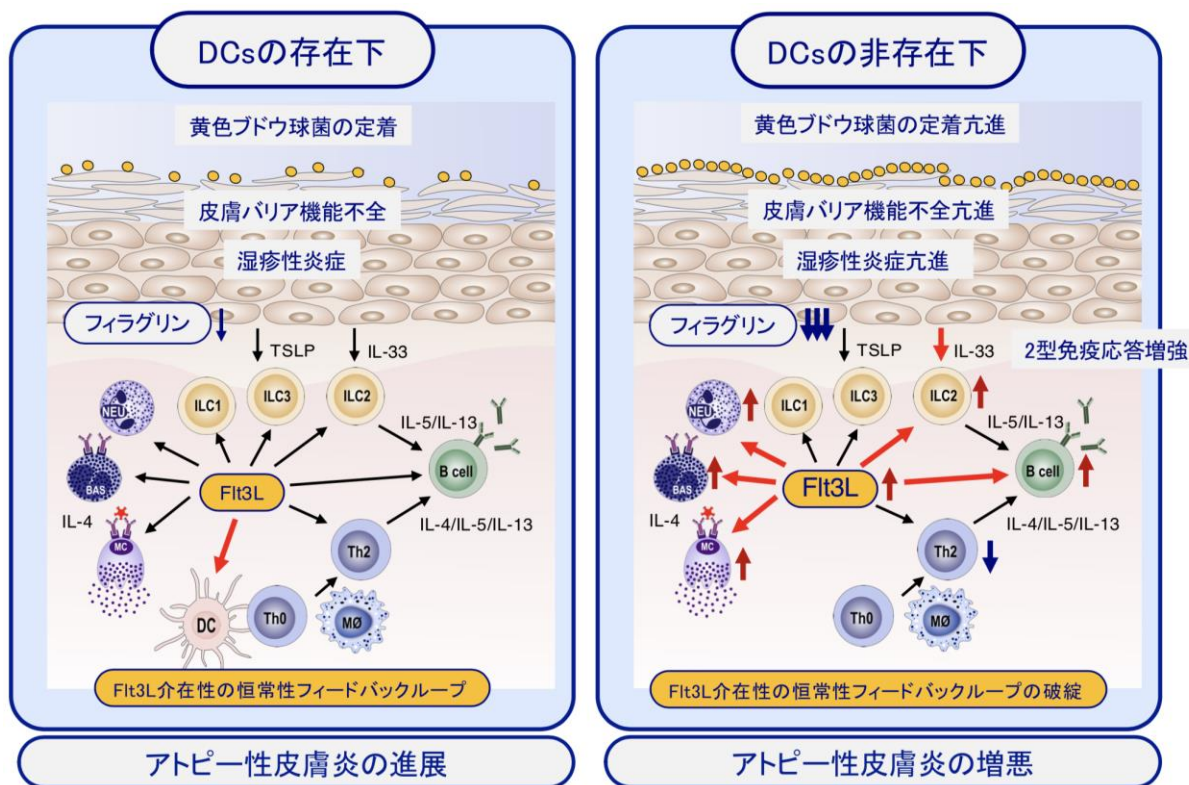


図2 アトピー性皮膚炎における樹状細胞の意義

(左図) Fit3 リガンド(Fit3L)は初期造血細胞の増殖を制御し、多種にわたる免疫細胞の生成に寄与する。樹状細胞(DC)系列の分化は Fit3 リガンドを最も消費する。フィアグリンの発現減少は皮膚バリア機能低下を導く。皮膚バリア機能低下によるアレルゲンの皮膚内侵入後、皮膚角化細胞は活性化し、TSLP(thymic stromal lymphopoietin)や IL-33 を産生する。IL-33 は ILC2 を活性化し、2 型免疫応答を惹起する。TSLP は多種の免疫細胞を活性化し、皮膚アレルギー性炎症を惹起する。また、アレルゲンの皮膚暴露により、アレルゲンを捕食した抗原提示細胞(樹状細胞やマクロファージ [MΦ])がナイーブ CD4<sup>+</sup>T 細胞(T<sub>H0</sub>)から T<sub>H2</sub> 細胞(Th2)の分化を誘導する。T<sub>H2</sub> 免疫応答の惹起により、B 細胞の活性化とアレルゲン特異的 IgE の産生、好中球(neutrophils; NEU)/肥満細胞(mast cells, MC)/好塩基球(basophils; BAS) 等の顆粒球の活性化が誘発され、皮膚アレルギー性炎症をさらに促進する。これらの免疫応答によりアトピー性皮膚炎が発症し、進展する。また、湿疹性炎症皮膚病変では、黄色ブドウ球菌の皮膚定着が促進され、アトピー性皮膚炎を増悪する。

(右図) 樹状細胞(DC)系列の非存在下により Fit3 リガンドは産生過剰 (Fit3 介在性の恒常性フィードバックループの破綻) となり、顆粒球、B 細胞、ILC2 の増加を導き、2 型免疫応答を亢進する。過度な 2 型免疫応答は皮膚アレルギー性炎症、皮膚バリア機能低下、黄色ブドウ球菌の皮膚定着を加速し、アトピー性皮膚炎のさらなる増悪化を導く。従って、樹状細胞は免疫異常発現を阻止する免疫学的恒常性の維持に重要であり、結果的にアトピー性皮膚炎の増悪化を防御する。