

疾患多様性を理解し
病態の層別化に基づく治療を実現する

編集 松本健治, 山本一彦

新時代が始まった アレルギー疾患研究

羊土社

II. アトピー性皮膚炎

1. アトピー性皮膚炎のエンドタイプ —precision medicine へ向けて

江崎仁一

病態の解明が進んでいなかったためか、画一的な治療方法がこれまでのアトピー性皮膚炎治療では行われてきた。そのなかで、分子標的薬 Dupilumab の登場により、病態の中心が Th2 型炎症反応であることが明らかとなったが、説明のできない病態もいまだ存在するため、治療反応性に直結すると考えられるエンドタイプの同定が近年進められている。本稿では、表現型による分類で徐々に解明されてきたアトピー性皮膚炎のエンドタイプについて紹介する。

はじめに

2018年4月から保険適応となった Dupilumab (抗 IL-4 受容体 α サブユニット抗体) が、特に中等症から重症のアトピー性皮膚炎 (AD) 患者に福音をもたらしたのと同時に、やはり AD の病態の中心は Th2 型炎症反応であることが明らかとなった¹⁾。ただし、AD の病態は、表皮でのバリア機能障害・皮膚局所ならびに全身での免疫・アレルギー障害・痒痒および痒痒から惹起される搔破行動などのさまざまな要因が複雑に相互関係をもちながら形成されている (図1)²⁾。

近年、多様な表現型を示すアレルギー疾患において、分子メカニズムを基盤としたエンドタイプによる分類

が行われている。これまでに AD におけるさまざまな表現型 (phenotype) が報告されてきているが、エンドタイプと合わせて患者を細分化することで、より個別化された治療法を提供できると考えられる。そのためには、エンドタイプの正確な同定と、それぞれのエンドタイプに特異的なバイオマーカーの検索が重要となってくる。本稿では、表現型による分類で徐々に解明されてきた AD のエンドタイプについて概説する。

1 AD の病態

AD は世界的に罹患率の高い炎症性皮膚疾患の1つであり、痒痒を特徴とし、その病態は多様である³⁾。中心となるのは、表皮でのバリア機能障害・皮膚局所ならびに全身での免疫・アレルギー障害・痒痒および痒痒から惹起される搔破行動であり、それぞれの要因が複雑に相互関係をもちながら病態を形成していると考えられる²⁾。表皮でのバリア機能障害は、遺伝的要因として FLG (filaggrin) 遺伝子変異が同定されている

【略語】

AD : atopic dermatitis
CLA : cutaneous lymphocyte antigen
FLG : filaggrin
LOR : loricrin
TSLP : thymic stromal lymphopoietin

Identification of atopic dermatitis endotypes: Towards precision medicine

Hitokazu Esaki^{1) 2)} : Department of Dermatology, Iizuka City Hospital¹⁾ /Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University²⁾ (公益社団法人地域医療法人振興会飯塚市立病院皮膚科¹⁾ /九州大学大学院医学研究院皮膚科学²⁾)

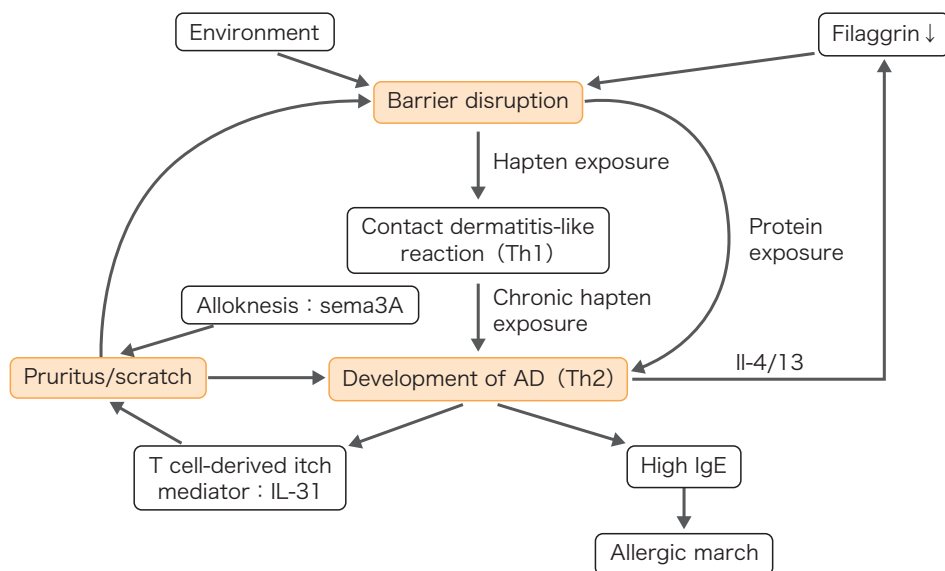


図1 表皮バリア機能障害・Th2型炎症反応を中心とした免疫障害・掻痒および掻痒から惹起される掻破行動の相関関係

sema3A: semaphorin 3A. 文献2より引用.

ものの⁴⁾, FLG 遺伝子変異をもつ個体がすべてADを発症するわけではないため, 外的な環境因子も誘因と考えられている. バリア機能障害によって経表皮的にアレルゲンの侵入が容易となり, ケラチノサイトからのIL-25やIL-33, TSLP (thymic stromal lymphopoietin) の産生が誘導され, ランゲルハンス細胞や真皮樹状細胞がT細胞に抗原提示を行うことで, Th2細胞からのIL-4やIL-13の産生が惹起される. Th2サイトカインは表皮バリア機能を反映するFLGやLOR (loricrin), 角質層の細胞間脂質の発現を抑制することが報告されており, また, Th2細胞はかゆみを誘導するIL-31を産生し, 掻破によるバリア障害の増悪でさらにTh2サイトカインが誘導される, という負のループを形成している (図2)⁵⁾. Th1細胞の関与は明らかではないが, Th17細胞はTh2細胞の分化を促進する可能性が示されており, またTh22細胞は表皮肥厚などを誘導しAD慢性病変で確認されている.

ADの病態の中心はTh2型炎症反応であるが, そこに種々のTh細胞の活性化パターンが組合わさることで, これまでに報告されている表現型が形づくられていると考えられる. そのようななかで, 年齢層や人種, 血中IgEレベル, アトピー素因やFLG遺伝子変異をは

じめとする遺伝的要因などに基づく表現型が提唱されている⁶⁾. ただし, それぞれの表現型が必ずしも単一の病態を示しているとは限らないため, 治療法は表現型にかかわらず画一的なのが現状である. 歴史的には1953年からステロイド外用薬が使用されるようになり, 1999年にタクロリムス軟膏が登場, 2008年からはシクロスポリン内服が重症AD患者に適応となった. そして, 2018年に待望の分子標的薬Dupilumabが承認され, 多くの中等症から重症患者にとって新たな治療選択肢となった. しかしながら, すべての患者に奏効するわけではないことも徐々に明らかとなっており, Th2型炎症反応を抑えるだけでは病勢コントロールができない患者群がいることがわかってきた. すなわち, さまざまな表現型が提唱されているが, 分子メカニズム (endotype) は各患者で異なっている可能性が示唆される. 今後, 患者各々のエンドタイプを同定し, 患者それぞれに合わせた治療法 (今後使用可能になると思われる分子標的薬を含めた) を選択する時代が近づいてきていると思われる.

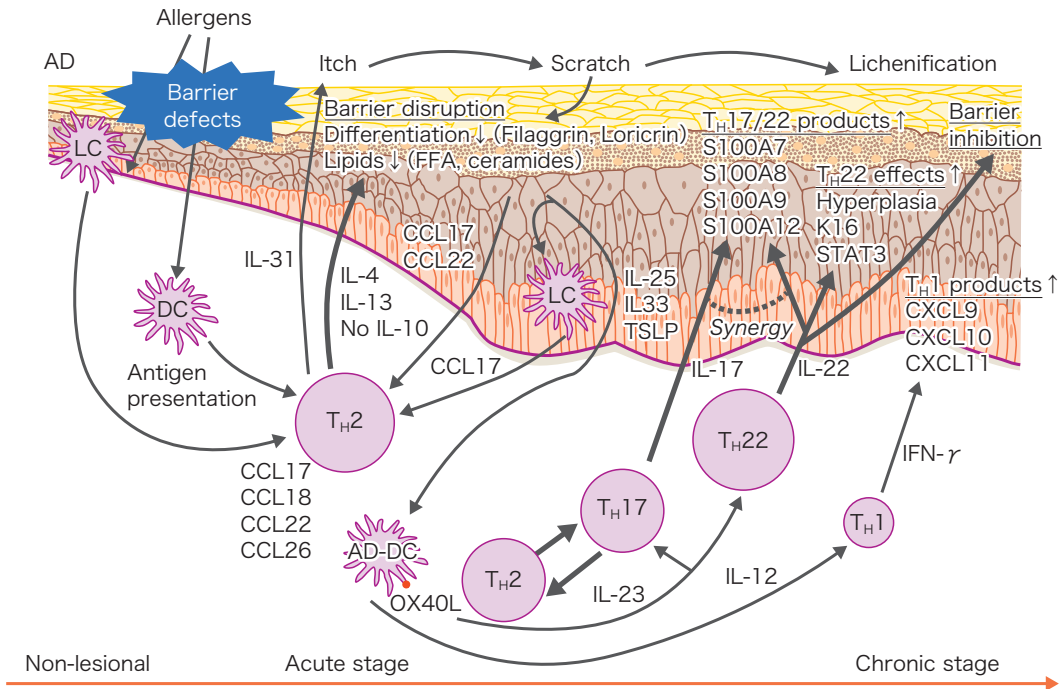


図2 アトピー性皮膚炎の病態

FFA : free fatty acid, K : keratin, STAT : signal transducer and activator of transcription, LC : langerhans cell, DC : dendritic cell, OX40L : OX40 ligand. 文献5より引用.

2 各表現型におけるエンドタイプ (図3)

1) 年齢層によるエンドタイプ

ADは年齢により、罹患年数による慢性化を含め、特徴的な皮疹や分布が異なる傾向にある⁷⁾。これまでの生後6カ月未満に発症したAD患児の病変部皮膚における遺伝子発現解析では、Th2サイトカインやケモカイン (IL-13, CCL17, CCL22など) の発現レベルは成人と同程度である一方、Th9やTh17/Th22関連マーカー、抗菌ペプチドの発現が乾癬患者と同程度に亢進していることがわかった⁸⁾。また、表皮バリア機能を反映する分化マーカーであるFLGやLORは低下していなかったが、tight junction (claudin8, 23) や表皮における脂質バリアの低下が認められた⁹⁾。

また、AD患児の血中では皮膚への遊走を示すCLA (cutaneous lymphocyte antigen) 陽性Th2細胞だけでなく、CLA陰性Th2細胞も成人と同程度に増加しており、他方CLA陽性Th1細胞の発達が健常児と比較して同程度ではないために、Th1/Th2バランスがより

Th2偏向となっていた^{10) 11)}。Th9細胞やTh17/Th22細胞では、健常児と比較して差はみられなかった。同時に、AD患児では年齢とともに血中IgEとダニやスギ花粉、黄色ブドウ球菌特異的IgEが有意な相関 ($p < 0.01$) をもって上昇していたことから¹²⁾、病初期の段階でみられるバリア機能異常が病態形成に重要な役割を果たしていることを示していると考えられる。

また、小児ADと比較して成人ADでは血中Th22細胞が増加していたが¹¹⁾、成人ADでは加齢に伴いTh2/Th22軸が減少し、Th1/Th17軸が増加していることがわかった¹³⁾。このことは、小児と成人に関してのみならず、成人の各年齢層によってエンドタイプが異なり、治療標的となる分子を見極める必要があることを示唆している。

2) 人種によるエンドタイプ

ADは人間間で有病率に差があることが知られており、ヨーロッパ系アメリカ人 (European American : EA) では成人の3~4%、アジア人では成人の7~10%程度、アフリカ系アメリカ人 (African Amer-

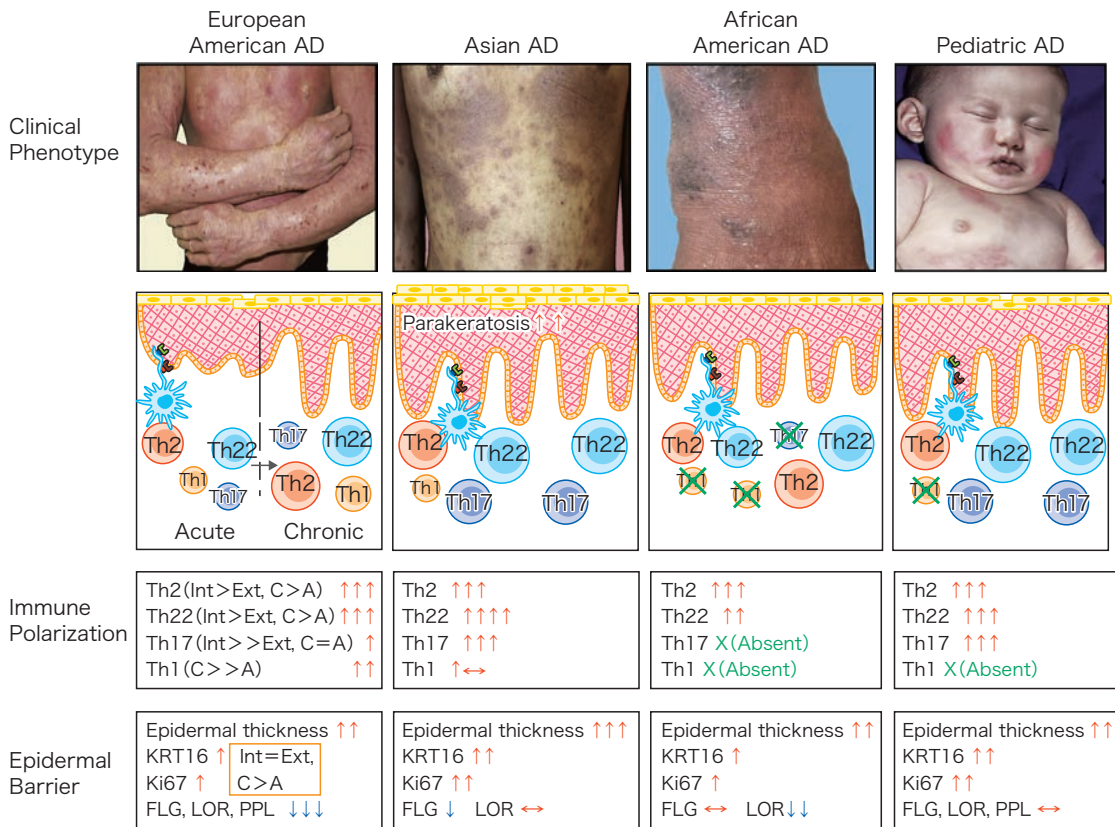


図3 人種によるADエンドタイプと小児ADのエンドタイプ

Int : intrinsic, Ext : extrinsic, C : chronic, A : acute, KRT : keratin, PPL : periplakin. 文献6より転載.

ican : AA) ではそれ以上と報告されている^{14)~16)}. AD患者のなかでFLG遺伝子変異を保有するのはEAで30~40%程度¹⁷⁾, 日本人で20%程度¹⁸⁾, AAでは3%程度であるため¹⁹⁾, 遺伝的要因のみならず外的な環境要因の関与で有病率に差が生じていると考えられる.

まず, アジア人の成人AD患者の病変部皮膚では, EAの成人AD患者と同程度のTh2サイトカインやケモカイン (IL-13, CCL17, CCL22) の発現がみられたが, Th17/Th22関連マーカー (IL-17A, IL-19, IL-22, S100A12) の発現はEAの成人AD患者と比較してアジア人の成人AD患者で亢進していた¹⁶⁾. また, 血中でもTh22細胞レベルがアジア人で増加しており, 非病変部皮膚でのIL-22 mRNA発現と相関していたことから²⁰⁾, 血中IL-22濃度はバイオマーカーとして有用である可能性がある. 一方, IFN- γ をはじめとする

Th1関連マーカーについては, 皮膚, 血中いずれにおいてもアジア人成人AD患者では低下していた. 表皮の分化マーカーであるFLGやLORについては, EAの成人AD患者では低下していたが, アジア人の成人AD患者では比較的保たれていた. さらに, 日本人成人AD患者においては, 血中のTh17細胞レベルが増加し, AD重症度と相関していることが判明しており²¹⁾, 総じてEAと比較するとアジア人の成人AD患者ではTh2型炎症反応に加え, Th17/Th22の活性化がみられ, バリア機能障害は軽度であった.

次に, EAとAAの成人AD患者を比較すると, Th1/Th17関連マーカー (IFN- γ , MX-1, IL-23p19, CXCL1) の活性化がみられず, Th2/Th22関連マーカー (IL-13, IL-22, S100A12) の活性化がみられた¹⁵⁾. 表皮の分化マーカーであるFLGやLORについては, AAの成人AD患者ではLORのみ低下し, FLG

は比較的保たれていた。AAの成人AD患者では、Th2型炎症反応に加え、Th22の活性化がみられ、バリア機能障害はLORのみでみられた。

3) 外因性・内因性によるエンドタイプ

臨床症状に大差はみられないものの、血中総IgEあるいは特異的IgEレベルの上昇や好酸球増多、アレルギー疾患の家族歴の有無などのアトピー素因により、古典的なADである外因性と内因性ADの2つに大きく分類することができ、それぞれ80%、20%程度の頻度と考えられている²²⁾。

内因性AD患者の病変部皮膚では、Th2マーカーは外因性成人AD患者と同程度であったが、Th1マーカー(IFN- γ 、CXCL9、CXCL10、MX-1)やTh17/Th22関連マーカー(IL-17A、CCL20、IL-22)の上昇がみられた²³⁾。それに合わせて、外因性AD患者ではTh2マーカーと重症度との相関がみられたが、内因性AD患者ではTh1マーカーやCCL20レベルと重症度が相関していた。また、内因性成人AD患者の血中では、Th1マーカーの活性化がみられ、Th2やTh17マーカーの活性化は認めず、CCL17/TARCの増加もなかった。内因性AD患者では、Th2型炎症反応に加え、Th1/Th17/Th22の活性化が外因性ADと比較すると強くみられ、バリア機能障害においては外因性、内因性で差は認めなかった。

4) その他のエンドタイプ

AD患者にみられる疾患感受性遺伝子変異として、2006年にFLG遺伝子の機能喪失型変異が報告された²⁴⁾。FLG遺伝子変異を有しているとADを発症するリスクは上がるものの、すべてのAD患者がFLG遺伝子変異を保有するわけではないため、FLGがADの責任遺伝子とはいえない。ただし、FLG遺伝子変異を有する患者群は有しないAD患者群と比較して明らかなエンドタイプの差異は報告されていないものの、皮膚バリア機能の低下が顕著となる、喘息や食物アレルギーなど経皮感作が増える、ADの重症度が増す、AD罹患期間が長期化する、皮膚感染症が増える、などの特徴がある²⁵⁾ ²⁶⁾。

他に、黄色ブドウ球菌と黄色ブドウ球菌が産生する毒素が表皮における免疫機構やバリア障害と関連があるとされており²⁷⁾、AD増悪との関係については、肥満細胞の活性化が黄色ブドウ球菌の産生するデルタト

キシンにより誘導されることが報告されている²⁸⁾。また、黄色ブドウ球菌の定着が確認されるAD患者群では、確認されない患者群と比較して、重症度が増す、好酸球数やCCL17、ペリオスチンなどの2型免疫応答が亢進している、経皮感作が増える、と報告されており、黄色ブドウ球菌の定着の有無でエンドタイプが異なることが示された²⁹⁾。

おわりに

ADの病態の中心はTh2型炎症反応であることは間違いなく、そこに搔破による増悪を含めた表皮バリア機能障害が加わり、さらに種々のTh細胞の活性化パターンが組合わさることで、さまざまなエンドタイプが決定されるものと考えられる。

現時点では、上述のようにそれぞれの表現型からある程度のエンドタイプを決定できるが、患者個人のエンドタイプを特定するためには、血液および皮膚組織を採取したうえで、血清中のサイトカインやケモカイン等の測定、全血から単核球を分離させてフローサイトメトリーで細胞表面マーカーやサイトカインの測定を行い、さらに皮膚組織からmRNAを抽出して遺伝子発現解析を行わなければならない、実験室レベルの手法と時間が必要である。ゆえに、今後は臨床においてエンドタイプの同定が簡便に可能となる、それぞれのエンドタイプに特異的なバイオマーカーの検索が進められるべきであると考えられる。その結果、患者個人のエンドタイプに合わせたprecision medicineが可能になると信じている。

文献

- 1) SOLO 1 and SOLO 2 Investigators : N Engl J Med, 375 : 2335-2348, 2016
- 2) Kabashima K : J Dermatol Sci, 70 : 3-11, 2013
- 3) Weidinger S & Novak N : Lancet, 387 : 1109-1122, 2016
- 4) Rodríguez E, et al : J Allergy Clin Immunol, 123 : 1361-1370.e7, 2009
- 5) Noda S, et al : J Allergy Clin Immunol, 135 : 324-336, 2015
- 6) Czarnowicki T, et al : J Allergy Clin Immunol, 143 : 1-11, 2019
- 7) Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis of Japanese Dermatolog-

- ical Association : J Dermatol, 43 : 1117-1145, 2016
- 8) Esaki H, et al : J Allergy Clin Immunol, 138 : 1639-1651, 2016
 - 9) Brunner PM, et al : J Allergy Clin Immunol, 141 : 2094-2106, 2018
 - 10) Esaki H, et al : J Allergy Clin Immunol, 138 : 1473-1477.e5, 2016
 - 11) Czarnowicki T, et al : J Allergy Clin Immunol, 136 : 941-951.e3, 2015
 - 12) Czarnowicki T, et al : J Allergy Clin Immunol, 137 : 118-129.e5, 2016
 - 13) Zhou L, et al : J Allergy Clin Immunol : doi:10.1016/j.jaci.2019.01.015, 2019
 - 14) Brunner PM, et al : Ann Allergy Asthma Immunol, 122 : 318-330.e3, 2019
 - 15) Sanyal RD, et al : Ann Allergy Asthma Immunol, 122 : 99-110.e6, 2019
 - 16) Noda S, et al : J Allergy Clin Immunol, 136 : 1254-1264, 2015
 - 17) Margolis DJ, et al : J Allergy Clin Immunol, 130 : 912-917, 2012
 - 18) Kono M, et al : Allergy, 69 : 537-540, 2014
 - 19) Margolis DJ, et al : J Invest Dermatol, 134 : 2272-2274, 2014
 - 20) Wen HC, et al : J Allergy Clin Immunol, 142 : 324-328.e11, 2018
 - 21) Koga C, et al : J Invest Dermatol, 128 : 2625-2630, 2008
 - 22) Tokura Y : J Dermatol Sci, 58 : 1-7, 2010
 - 23) Suárez-Fariñas M, et al : J Allergy Clin Immunol, 132 : 361-370, 2013
 - 24) Palmer CN, et al : Nat Genet, 38 : 441-446, 2006
 - 25) Irvine AD, et al : N Engl J Med, 365 : 1315-1327, 2011
 - 26) Henderson J, et al : J Allergy Clin Immunol, 121 : 872-877.e9, 2008
 - 27) Czarnowicki T, et al : J Allergy Clin Immunol Pract, 2 : 371-379; quiz 380-381, 2014
 - 28) Nakamura Y, et al : Nature, 503 : 397-401, 2013
 - 29) Simpson EL, et al : J Invest Dermatol, 138 : 2224-2233, 2018

<著者プロフィール>

江崎仁一：2005年，九州大学医学部卒業，皮膚科臨床を経て，'09～'13年，九州大学大学院医学研究院皮膚科学（古江増隆教授），'13～'16年，ロックフェラー大学/マウントサイナイ医科大学留学（James G Krueger教授，Emma Guttman-Yassky准教授），帰国後は皮膚科臨床，アトピー性皮膚炎のさらなる病態の解明と治療法開発研究に従事。