

米国科学誌「The Journal of Allergy and Clinical Immunology」誌に掲載
刺激性皮膚炎（おむつかぶれ）のメカニズムを解明

京都大学大学院医学研究科 中嶋千紗 助教
(皮膚生命科学講座) 大塚篤司 非常勤講師
宮地良樹 教授
椛島健治 准教授

概要

末梢血中に数%しか存在しない好塩基球と好酸球が相互作用する事で、おむつかぶれなどの刺激性皮膚炎を引き起こしていることが明らかとなりました。この成果が、米国科学誌「**The Journal of Allergy and Clinical Immunology**」誌に掲載されることになりました。

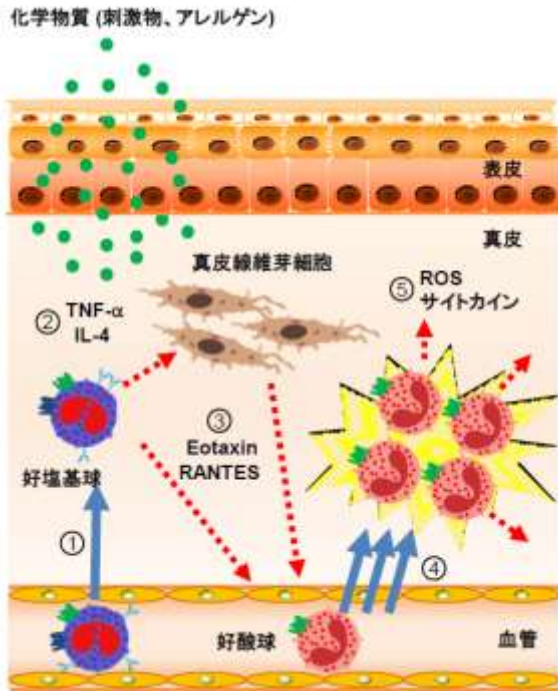
背景

好酸球は、末梢血中2～5%を占める顆粒球です。以前より好酸球はアレルギー性疾患および寄生虫疾患に関与していることが知られていました。一方で好塩基球は、末梢血中約0.5%しか存在しない顆粒球です。以前私たちは好塩基球がアトピー性皮膚炎の主体となるTh2反応に重要な働きをしている事を明らかとしプレスリリースしました。しかしながら、おむつかぶれなどの刺激性皮膚炎における好酸球と好塩基球の関係性や役割については依然不明でした。そこで我々は、好酸球が欠如した Δ dblGATA マウスや好酸球の過剰発現したインターロイキン5 (IL-5) トランスジェニック (Tg) マウス、更に好塩基球特異的除去マウス (BasTRECK Tg マウス) を用いて検証を行いました。

経過と結果：

上述のマウスに対し、クロトンオイルを用いた刺激性接触皮膚炎モデルを施行しました。 Δ dblGATA マウスでは、その反応は著明に減弱し、IL-5 Tg マウスでは著明に増強していました。このことより刺激性皮膚炎の形成に好酸球が重要な役割を果たしていることが示唆されました。

さらに、刺激性接触皮膚炎マウスモデルの病変部に好酸球と好塩基球が共存しており、好塩基球浸潤が好酸球浸潤に先行することが分かりました。中和抗体や Bas TRECK Tg マウスを用いて好塩基球を除去すると、皮膚への好酸球浸潤は減弱していることから、好塩基球が好酸球の皮膚浸潤を促進していることが示唆されました。続いて、好塩基球による好酸球の走化性（引っ張る力）への影響を検討した結果、好塩基球側に好酸球の走化性が促進することが分かりました。また、刺激性皮膚炎の炎症局所において好酸球の主要な走化性因子の一つである Eotaxin/CCL11 は産生されているにもかかわらず、好酸球と好塩基球のみでは Eotaxin/CCL11 を産生していないことが分かりました。



そこで、真皮に豊富に存在する線維芽細胞が Eotaxin/CCL11 を産生することが既に報告されていることから、線維芽細胞と好塩基球の関係性に注目しました。線維芽細胞と好塩基球を共培養行ったところ、RANTES/CCL5 と Eotaxin/CCL11 の産生を見出しました。この反応は抗 TNF- α 中和抗体および抗 IL-4 中和抗体により阻害されることもわかりました。さらに、好塩基球と線維芽細胞を共培養した時の分泌物が、好酸球の走化性を亢進していました。以上より、好塩基球が皮膚への好酸球の浸潤と活性化に線維芽細胞と協調して関与していることが示唆されました (左図)。

まとめ

おむつかぶれなどの刺激性皮膚炎が、末梢血にわずかしかなかった好酸球と好塩基球で引き起こされていることを明らかにしました。これまで刺激性皮膚炎の治療にはステロイド外用剤が主に使われてきました。今回の研究結果から、好塩基球と好酸球をターゲットとした新たな治療戦略の開発が期待されます。