

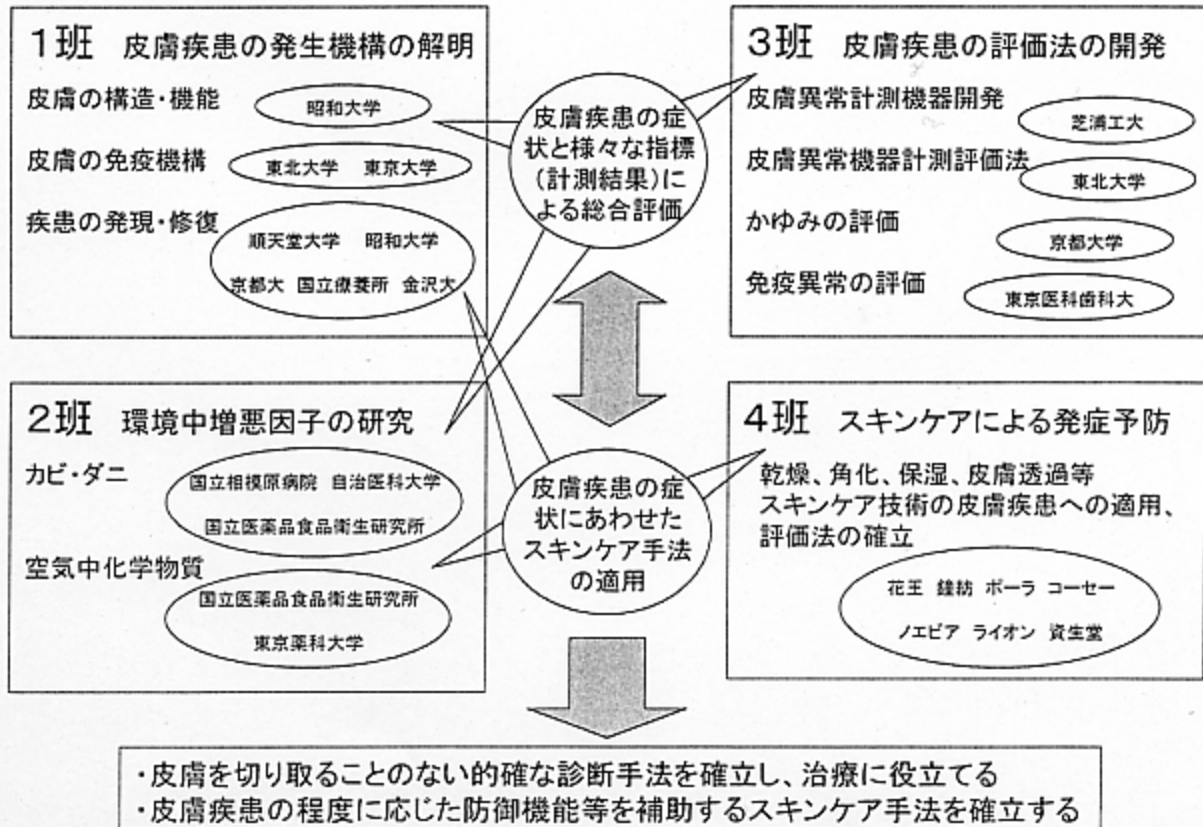
3) 日常生活においてひふを守る総合研究

①概要ポンチ絵

(平成11年度～13年度, I期)
 平成13年度予算額: 1.6億円(2.1億円)
 研究代表者: 安藤 正典(国立医薬品食品衛生研究所)他19機関

研究の概要・目標	研究の背景等	研究推進・成果がもたらす利点
<p>1 何を目標している アトピー性皮膚炎などの皮膚障害の機構研究とあわせ、これらを踏まえた的確な診断に役立つ評価手法及び健康な皮膚を維持するスキンケア技術の確立を目指す。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>3年後の目標</p> <ul style="list-style-type: none"> ●非侵襲的な測定・評価法の確立 ●スキンケア手法の確立 </div> <p>2 何を研究している ①アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患の発症機構の解明 ②環境中の原因・増悪因子の研究 ③疾病程度や機能回復の程度を評価する手法の開発 ④薬を使わず皮膚の保護・予防・ケア等バリア機能を向上させるスキンケア技術の開発</p> <p>3 何が新しいのか 医学の他、工学及び化粧品等メーカーが協力して、皮膚疾患の機構と非侵襲的評価法、さらに薬を使わないスキンケア手法を結びつけて研究すること。</p>	<p>高度経済成長に伴う大量消費型社会の到来により、生活様式や食生活が変化し、気密性の高い居住環境や室内での観葉植物やペットとの共生などによるカビ、ダニの影響、さらに紫外線、室内化学物質など環境と直接触れる器官である皮膚への負担が増大し、ひふの障害、特にアトピー性皮膚炎は複合原因による現代病、国民的慢性疾患病となっている。</p>	<p>①皮膚疾患の程度を、皮膚を切り取ることなく診断できるようになり、疾患の程度にあわせた的確な治療に役立つようになる。</p> <p>②ダニ・カビから化学物質までの広い範囲の原因とされる物質を一貫した手法によって評価する。</p> <p>③皮膚の疾患の程度にあわせた皮膚の防御機能等を補助するなど、スキンケア技術が確立され、治療過程で医薬品との併用、あるいは医薬品の治療を必要とせず予防するなど適切な処置が可能となる。</p>

②体制ポンチ絵



③所用経費

(単位:千円)

研究項目	担当機関等	研究担当者	所用経費
1. 皮膚の構造形成と機能発現の制御に関する研究			
(1) 皮膚の防御機構形成と機能発現の制御に関する研究	昭和大学腫瘍分子生物研究所	柏木 麻里子	19,155
(2) アトピー性皮膚炎の免疫ならびに炎症発現機構の研究			
①皮膚の免疫機構の研究			
I 皮膚の抗原提示細胞の役割	東北大学大学院医学研究科	田上 八朗	22,220
II 皮膚のマクロファージによる免疫反応の制御	東京大学大学院薬学研究科	東 伸昭	19,028
②皮膚のアレルギー性炎症発現ならびに修復機構の解析			
I IgE受容体を介する皮膚のアレルギー性炎症発現の制御	順天堂大学医学部	磯 智晴	17,806
II マスト細胞の遺伝子群の解析と応用	昭和大学薬学部	中谷 良人	20,536
III 皮膚のマスト細胞、好酸球を介する皮膚炎症発現機構の探索	京都大学大学院医学研究科	宮地 良樹	29,675
IV 皮膚と粘膜とのアレルギー性炎症の修復機構の研究	国立療養所南福岡病院	庄司 俊輔	28,525
V 皮膚のアレルギー性炎症における新しい活性酸素発生機構とその制御	金沢大学医学部	荻野 景規	11,389
2. 生活環境におけるアトピー性皮膚炎の増悪因子に関する研究			
(1) 環境アレルゲンの検索方法の開発とその応用	国立相模原病院	安枝 浩	20,625
(2) ダニ・カビなどの増悪因子の発現条件とその防御に関する研究	自治医科大学	石井 明	20,996
(3) アトピー性皮膚炎に関連する真菌の検索および真菌による発症要因の研究	国立医薬品食品衛生研究所	高鳥 浩介	21,619
(4) 生活環境からのアトピー性皮膚炎等の増悪化学物質の評価法の確立と検索に関する研究	国立医薬品食品衛生研究所	安藤 正典	123,306
(5) 生活環境での増悪・相乗効果因子の解明と非意図的発生源の発生量評価に関する研究	東京薬科大学	菊川 清見	20,732
3. アトピー性皮膚炎患者の皮膚の性状の非侵襲的機器計測評価法の開発			
(1) アトピー性皮膚炎患者の皮膚の性状の機器計測評価法の開発	東北大学大学院医学研究科	田上 八朗	61,150
(2) アトピー性皮膚炎患者にみられる皮膚機能変化計測機器の開発と小型化	芝浦工業大学	舟久保 照康	52,441
(3) アトピー性皮膚炎患者のかゆみ計測法の開発	京都大学大学院医学研究科	宮地 良樹	15,786
(4) アトピー性皮膚炎患者にみられる免疫異常の評価法の開発	東京医科歯科大学医学部	西岡 清	18,941
4. アトピー性皮膚炎のスキンケアによる発症予防に関する研究			
(1) 物質の皮膚透過の制御に関する研究	花王研究所	平川 玄爾	6,324
(2) 皮膚表面の乾燥防御技術の開発	鐘紡研究所	井上 紳太郎	8,502
(3) スキンケア製品による炎症と免疫反応の制御	ポラ化成工業研究所	松本 克夫	6,731
(4) アトピー性皮膚炎患者にみられる免疫異常の評価法の開発	コーセー研究所	増永 卓司	6,538
(5) 環境刺激による角化障害防止に関する研究	ノエビア基礎研究所	正木 仁	6,369
(6) マウスのアトピー性皮膚炎モデルを用いたスキンケアの開発	ライオン生物科学センター	玉井 秀夫	6,801
(7) スキンケア製品の評価法の開発	資生堂研究所	高橋 元次	9,248
3 研究推進	文部科学省研究振興局		1,521
合 計			575,964

④研究成果の概要

1. 皮膚の防御機構ならびにアレルギー性炎症の発生機序の解明

- (1)バリアー構造とその機能の制御機構の解析の研究では、 η 分子種は皮膚、舌、前胃、小腸等の上皮組織、特に角化傾向をもつ上皮組織に特異的に発現し上皮細胞の終末分化が誘導することを認めた。また、分化の誘導と細胞周期の停止は異なるメカニズムで制御され皮膚顆粒層で合成される脂質、コレステロール硫酸が η 分子種の特異的活性化因子であることを見出した。
- (2)AD等で生じた傷害を修復する機構の研究では表皮と線維芽細胞が細胞外基質因子に対して遊走すること、ヒスタミン刺激によるIL-6およびIL-8の産生亢進が抗ヒスタミン薬および抗アレルギー剤で抑制されること、ダニ感作皮膚炎マウスの皮膚病変が抗IGF-1抗体により解決することを示した。免疫に係わるシグナルを伝達する責任Src型チロシンキナーゼ分子群も同定した。
- (3)ADの発症時に皮膚、血中の抗原提示細胞が正常人と異なる変化を示すか否かの検討では、AD患者の末梢血単球と樹状細胞は健常人に比し、刺激に対するIL-10の産生の増加、IL-12p40の産生の低下、IL-4刺激に対するCD23分子の発現増強、抗CD40抗体刺激に対するCD83やCD86分子発現の抑制等多くの変化をみいだした。
- (4)ADにおける皮膚マクロファージ(M ϕ)の役割の解明では、マウス真皮の組織球とC型レクチン(MGL)陽性、接触皮膚炎の感作成立の補助、高遊走能、リンパ節への移動、MGL分子や接着分子の遊走現象への関与、抗MGL中和抗体の投与による耳介の腫脹の低下が見られると共に、MGL分子とそのリガンドが炎症制御のターゲットになると共にリンパ節内T細胞のTh2型へ傾斜することを示した。
- (5)ADでは、抗原によるFcR陽性細胞の活性化による増悪サイクルが形成されるが、AD患者の β 鎖遺伝子の多型を検索したところ、遺伝子の基変異であるIle181Leu、Val183Leuの変異は日本人では見られずGlu273Glyの変異型がAD患者で人種を越えて有意に高頻度で見出された。 β (-/-)マスト細胞にヒトの変異型に対応するマウスの変異 β 鎖並びに野性型 β 鎖を遺伝子導入したが、種々の機能に変化を与えなかった。ヒトFc ϵ RI α 鎖遺伝子のプロモーター活性を調べた結果、転写開始点より上流に活性化領域が存在する可能性が示唆された。
- (6)AD発症に関与する遺伝子群の機能解析では、骨髄マスト細胞から結合組織型マスト細胞への成熟過程で発現する遺伝子で、刺激で脱顆粒反応を亢進するNdr-1、接触皮膚炎を増強するMMIG-1を見いだした。
- (7)肥満細胞による血管内皮細胞への影響の検討では、肥満細胞は真皮血管内皮細胞株による管腔構造への影響、網目状の増殖様式の細小化、肥満細胞の刺激の増強を示した。また各種接着分子の発現を調べたところ、血管内皮細胞同士の接着を担う分子に変化はなかった。
- (8)ADの皮膚病巣における好酸球の浸潤と活性酸素種産生の機序の解明では、アレルギー性炎症の場にてくる好酸球の活性酸素産生機序について、その産生条件や発症の抑制を調べるとともに、皮膚炎早期にこのような細胞が浸潤することを見い出した。

2. 生活環境におけるアトピー性皮膚炎の増悪因子に関する研究

- (1)環境アレルゲンの検索方法の開発と応用では、新しいダニアレルゲンの簡易測定システムを開発し、寝具、皮膚表面のダニアレルゲン定量に応用した。さらに、未治療乳児期AD児ではダニによる室内環境の汚染が感作に関与していることを実証した。
- (2)ダニなどの増悪因子の発生条件とその制御では、一般住宅ではヒョウヒダニ類の他、30種のコダニ類が生息し、その他の皮膚炎の原因となるダニも検出した。沖縄では、発症要因に挙げられる*B. tropicalis*が確認された。
- (3)真菌(カビ)の検索および発症要因の研究では、AD患者の環境から種々の真菌類が確認され、疾患と関係する*Malassezia*の他に、可能性が指摘される*Rhodotorula*も存在した。また、ハウスダストと真菌類等とは相関性は認められたが、患者環境からのハウスダストと真菌類やペットとの間に差はみられなかった。
- (4)生活環境からの増悪化学物質の検索と評価法の確立の研究では、生活環境空気中の増悪物質の検索する手段として①ダニ、カビ由来物質②アレルギー原因の浮遊粒子状物質③建築資機材、家

庭用品由来の室内汚染物質④アレルギーと関係するアルデヒド類⑤神経毒性原因となる防蟻剤、農薬類⑥発ガン性化合物⑦免疫機能と関連する内分泌攪乱性物質等 200 ~ 300 化合物を一度に採取できる装置を開発し、室内の増悪要因の大部分の採取と測定が可能となった。さらに、室内空気中の増悪化学物質の免疫性を評価する方法を確立し、環境汚染化学物質約 300 種を評価した。3) 皮膚炎の発症要因の一つである個人個人の素因の検索システムを確立した。

- (5) その他の増悪相加・相乗効果因子の解明では、空气中ラジカル性窒素酸化物の増悪効果及び脂質過酸化反応や食物中の抗酸化剤や還元性物質などの関与を指摘した。

3. アトピー性皮膚炎患者皮膚の非侵襲的評価法ならびに免疫異常評価法の開発

- (1) 多数の患者の非侵襲的機器計測により、AD にみられる皮膚生理機能異常は、患者生来の皮膚素因よりも生後の日常生活における環境要因やライフスタイルが肝要であることを示唆する結果が示された。
- (2) 医用工学の立場から皮膚生理機能異常を小型マルチセンサーで簡便かつ非侵襲的に計測する機器の試作実用化を図り、従来の精密機器との整合性を検証すると共に、皮膚粘弾性や皮膚擦過反応の定量的評価として本症患者の皮膚機能異常の定量化、予防手法についての新たな提案の基礎となった。
- (3) かゆみを搔破行動によって評価するために、まず搔破行動の計測がかゆみの評価法として合理的であることを明らかにした上で、手首に装着して手の動きを計測するリストアクティビティモニターでの手法が実用的であることを明確にし、この機器計測法が今後の薬剤評価法に多大な技術革新をもたらすと考えた。
- (4) 免疫異常そのものの評価に代わり、免疫異常につながる外来性化学物質のアレルギー感作能と皮膚刺激能を簡単に検出する方法の開発として、転写因子の検討によってアレルギー感作物質と非特異的皮膚刺激物質とを見分けることができる可能性を示した。

4. アトピー性皮膚炎のスキンケアによる発症予防と有効性評価ガイドライン作成に関する研究

1) アトピー性皮膚炎のスキンケアによる発症予防に関する研究班：

- (1) AD におけるセラミドの減少はスフィンゴミエリンディアシラーゼ活性が高いことによることを明らかにし、AD の特徴である皮膚バリア機能の低下、皮膚の乾燥皮膚生化学的評価の可能性を見出した。
- (2) 水分蒸散抑制力、水分保持持続力が高く、低刺激性でバリア機能に優れる基剤を開発した。
- (3) NC/Nga ヘアレスマウスに TNCB やピクリルクロライド等の塗布で AD モデルを作成した。
- (4) この動物にスキンケア製品を塗布すると皮膚免疫担当細胞に変化が生じることを認めた。
- (5) 日常生活レベルの紫外線照射でもケラチノサイトは増殖・分化することが分かり、環境ストレスに対する皮膚のケア効果における指標化の可能性が示された。
- (6) AD 症状の程度を定量的に評価できる非侵襲的指標として角層中サイトカイン比(IL-1ra/IL-1 α)を見出し、この値が治療による症状の軽快と共に低下することが認められ、AD 患者における効能とその評価法として有効に利用できることが明らかになった。

2) アトピー性皮膚炎のスキンケアの有効性評価ガイドラインの作成班：

アトピー性皮膚炎のスキンケアに予得る発症予防班では、当初スキンケア製品の開発を目指したが、評価指標の整理が必要であることから基盤的研究を進めた。一方、スキンケアの指標にはいくつかの提案があり、これらを整理して企業間で纏めることができなかつたガイドラインの作成を目指した。スキンケアの明確な指針ができたことは、国民生活への波及効果は多大である。さらに、スキンケアの有効性は明らかに存在するものの、薬事法の範疇で科学的な有効性評価が行われておらず、医薬用化粧品や医薬部外品の有効性を科学的に評価して生活者に利用できるようにできることは、アトピー性皮膚炎産業と言われる詐欺的産業に終止符を打たせ、生活者を守ることができる。

【総括】

このように、実質的には 2 年に満たない期間で、本研究の 4 つのサブグループではそれぞれの研究

課題に対して多大の成果を得ることができた。(1)皮膚の防御機構ならびにアレルギー性炎症の発生機序サブグループでは、皮膚のバリアー及び免疫に関わる個々の担当細胞や機能の変化を明らかにし、他の三つのサブグループの基礎的情報の提供に寄与した。(2)生活環境におけるADの増悪因子を研究では、ダニ、カビ、化学物質について具体的な生活環境と患者との拘わりを示し、発症予防の方策の正しい情報提供の基礎を築いた。(3)AD患者の皮膚性状における非侵襲的評価法ならびに免疫異常評価法を開発では、具体的且つ的確な診断や経過を把握する手段として機能性評価手法や機器あるいはかゆみ評価機器を開発し、治療、経過、予後の臨床に利用可能なものを構築した。治癒後の(4)ADのスキンケアによる発症を積極的な予防では、治癒後の皮膚の状態を快適に保つための基盤的研究を実施し、効果の糸口を見出した。さらに、スキンケアの機能性を評価するためのガイドラインを作成し生活者が実質的に利用できる糸口を見出した。このように、異なる専門分野に跨る知識を横断的に結集して研究することによって継続的で快適な生活を営むための日常生活における皮膚を守る方策の道筋を見つけることができた。

⑤研究成果公表状況

【研究成果発表等】

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合計
国内	14(1)件	99件	279(3)件	392(4)件
国外	119(11)件	11件	44(1)件	174(12)件
合計	133(12)件	110件	323(4)件	566(16)件

【特許出願等】 8件 (国内 8件、国外 0件)

【受賞等】 0件 (国内 0件、国外 0件)

【主要雑誌への研究成果発表】

Journal	Impact Factor	サブテーマ 1	サブテーマ 2	サブテーマ 3	サブテーマ 4	合計
Oncogene.	7.727	1				1
J. Immunol.	7.296	4				4
J. Biol. Chem.	7.452	10		1		11
Blood	9.745	2				2
Mol. Cell. Biol	10.727	2				2
J. Exp. Med	15.572			1		1
主要雑誌小計		19	0	2	0	21
発表論文合計		83	19	22	4	128