

特 集

アレルギー免疫治療の最新の進歩

皮膚の免疫・アレルギー

獨協医科大学越谷病院 皮膚科

片桐 一元

要 旨 アトピー性皮膚炎の病態理解の歴史を振り返り、最新の知見と対比させて紹介した。皮膚の乾燥、湿疹、強い掻痒、高IgE値などを特徴とし、喘息やアレルギー性鼻炎などを合併しやすい疾患であるとの古典的な理解は現在も変わらない。最も大きく変化したのは「皮膚の乾燥」の意義である。フィラグリンの異常などに伴う皮膚バリア異常が蛋白抗原による経皮感作を容易にし、食物アレルギー、ダニアレルギー等が誘導される。皮膚バリア障害によって誘導される thymic stromal lymphopoietin (TSLP) がIgE産生や抗原特異的、非特異的なTh2サイトカイン産生リンパ球を誘導し、掻痒にも関連する。つまり、表皮の異常により一元的にアトピー性皮膚炎の病態が説明できるようになったと言える。誘導されたTh2タイプの炎症は皮膚バリア異常を誘導し、線維芽細胞にペリオスチンの産生を促し、さらに表皮細胞にTSLPの産生を誘導する。また、末梢神経や神経ペプチドによる神経原性炎症は炎症の増幅、掻痒閾値の低下、皮膚バリア異常を誘導する。この様に主要な病態が相互に影響し合うこともアトピー性皮膚炎の特徴的な病態といえる。

Key Words : アトピー性皮膚炎, 皮膚バリア機能, Th2サイトカイン, thymic stromal lymphopoietin, ペリオスチン

緒 言

皮膚のアレルギーや免疫は、T細胞、B細胞、ランゲルハンス細胞、樹状細胞などのいわゆる免疫担当細胞だけでは説明しがたく、皮膚を構成する表皮細胞、線維芽細胞、末梢神経などが重要な役割を果たすことが明らかになっている。本稿ではアトピー性皮膚炎(AD)の病態理解の変遷と最新の知見を紹介し、皮膚のアレルギー・免疫のメカニズムがかなり正確に理解できるようになったことをお示しする。

A. アトピー性皮膚炎の病態理解の歴史

著者の主観で時代を区切っているため、歴史的なイベントや論文の出現を正確には反映できず、5年程度のオーバーラップがあるおおよその年代であることをご容赦いただきたい。

1. 1980年代以前：古典的症状と高IgE値による疾患概念の定着とAD患者の増加、ダニ/食物アレルギー論争

古くからADは乾燥肌、強い掻痒、定型的部位での湿疹を特徴とされてきた。さらに、血清IgEが著しく高値

を示すことや気管支喘息、アレルギー性鼻炎を高頻度に合併するため、代表的なアレルギー性疾患と考えられてきた。しかし、これらの症状を一元的に説明できる病態の理解は出来なかった。また、それまではADは子供の疾患であり、年長になるに従い自然治癒するとの楽観的な考えが主流であったが、小児ばかりでなく思春期から成人の患者が増加し、社会問題化してきていた。この頃から既に「アレルギーマーチ」との考え方が提唱され、ADから喘息、鼻炎と連鎖的にアレルギー性疾患に罹患する現象を捉えていたが、後述する現在の理論とは異なる側面も有していた。私が医師になった1985年頃はADの病態、病因論はダニを原因と考える皮膚科と食物アレルギーを原因とする小児科で激しく議論されていた。また、非特異的にT細胞を活性化するスーパー抗原を産生する黄色ブドウ球菌がAD患者で多いことから、イソジン®による消毒や超酸性水による殺菌などが一部で流行したが、効果はきわめて限定的であった。

2. 1995年頃以前：ステロイドバッシングと日本皮膚科学会の診断基準作成、Th1/Th2理論の導入

ダニアレルギー、食物アレルギーの両者とも真の病因として定着することはなく、セラミドの減少などの皮膚

バリア機能異常が注目されるようになった。Th1/Th2による疾患の分類が最盛期を迎え、ADはTh2が主体となる代表的疾患として関連するサイトカインやケモカインの解析が進んだ。セラミドの減少も先天的な異常である確証は得られずADの病態解釈は依然として混沌としていた。また、同時期にステロイドバッシングが顕著となり、患者のみならず医師にまでもステロイド恐怖症が深く浸透してしまった。AD診療に従事する医師は過剰な制限食を行う食物アレルギー信望者とステロイド恐怖症が染み付いた患者の診療に備えて理論武装し、誤った治療により重症化した患者の増加と詳しい説明を必要とすることが増えたため、忙しく診療にあたっていた。このような背景のもとに1994年に日本皮膚科学会により、湿疹性病変であることを明確にした臨床症状に基づいたアトピー性皮膚炎の診断基準が作成され、診療を正しい方向に向かわせる第一歩となり、2000年の日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン策定に続いていった。

3. 1995年頃から2006年頃まで：脱ステロイドの弊害と種々のアトピー性皮膚炎モデルマウスの作成

病態についての大きな発展はなかったが、ステロイド忌避、脱ステロイドにより悪化し、若年で白内障を生じる症例も多いなど、明らかに重症化する患者が後を絶たず、逆に、ステロイド外用薬などによる十分な治療が必要であることが再確認された。1999年に発売された免疫抑制剤であるタクロリムス軟膏も治療選択肢に加わり、ステロイド恐怖症に足がすくんでいた皮膚科医も次第に自信を取り戻し始めた。病態の研究では、数種類のADモデルマウスが作成された。接触性皮膚炎を繰り返すことでTh1からTh2優位にシフトしていくモデル¹⁾、日本古来のマウスであるNCマウスに皮膚炎が自然発生するモデル²⁾(後に固有のダニによるアレルギーであることが明らかとなった)、可溶性蛋白抗原を経皮的に繰り返し感作することで皮膚炎ばかりでなく喘息も生じさせることができるモデル³⁾などである。中でもGehaらによって報告された可溶性蛋白抗原の経皮感作モデルは、Th2を強く誘導し、現在の広く認知されるようになった経皮感作を重視する病態解析を先取りしており、当時から非常に興味深い内容を提示していた。

4. 2006年以降：フィラグリンの異常から経皮感作へ、主病因の相互作用の解明と proactive therapy の導入

2006年に角質蛋白質であるフィラグリンの遺伝子異常が尋常性魚鱗癬の責任遺伝子であるばかりでなく、

AD患者にも高率に検出されることが報告された⁴⁾。さらに、喘息患者の中でもADを合併する場合にフィラグリンの遺伝子異常が多く、ADが他のアレルギー性疾患に先行する可能性が示された。過去に示されたADの原因遺伝子と比較して、高頻度に遺伝子異常が検出されること、ダニ抗原の経皮感作による喘息の発症が予想されることなどから、アトピー性疾患を角質の異常から考えられることが広く受け入れられる大きな転換点となった。その後、茶のしずく石鹼に含有される加水分解小麦に対するアレルギーが世間を騒がせ、洗浄剤による皮膚バリア障害が蛋白抗原の経皮感作を促進したためと考えられ、経皮感作の考えが定着した。現在では、ADに合併する食物アレルギーも経皮感作によって生じるとの考えが主流である。このような大転換点の到来と平行して、ADの三大病因である1. 皮膚の乾燥やバリア機能異常、2. 掻痒・掻破、3. Th2炎症の三者間に密な相互作用があることがADのモデル動物を用いて明らかになり、ようやくADの病態が一枚の図で理解できるようになってきた。臨床面では、炎症を抑制し、悪循環を抑制することの重要性を取り入れた proactive therapy の有効性が繰り返し報告された。特に小児AD治療では有効であり、深層心理に残るステロイド恐怖症と皮膚の炎症の程度が曖昧で捉えにくい点を克服する画期的な治療法と言える^{5,6)}。その結果として、最近では厳格な皮膚炎の治療によって経皮感作による食物アレルギーまで抑制することが示されつつある。さらに、新生児期から保湿剤を使用することで皮膚バリア機能を維持し、ADの発症を抑制できる可能性も示された。

B. アトピー性皮膚炎の最新の病態

上述した経緯を経て、現在考えられているADの病態を詳述する。ADは古くから外因性、内因性に分けられ、70~80%はIgE高値を特徴とする外因性ADとされ、フィラグリンの異常などの皮膚バリア機能異常を伴うことが多い。内因性ADはIgE値がほぼ正常値を示し、女性に多く、金属アレルギーを伴いやすいとされているが^{7,8)}、そのメカニズムには依然として不明な点が多い。以下に外因性ADを想定した病態を、皮膚バリア機能異常、アレルギー性炎症、掻痒・掻破をADの基本となる三大病因として捉え、最近明らかになったリモデリングの役割を加えて解説する(図1)。

1. 皮膚バリア機能異常と TSLP による皮膚炎、喘息、食物アレルギー、掻痒の誘導

フィラグリンの遺伝子異常は20~30%のAD患者で検出され⁹⁾、外因性AD患者のすべてを含むわけではな

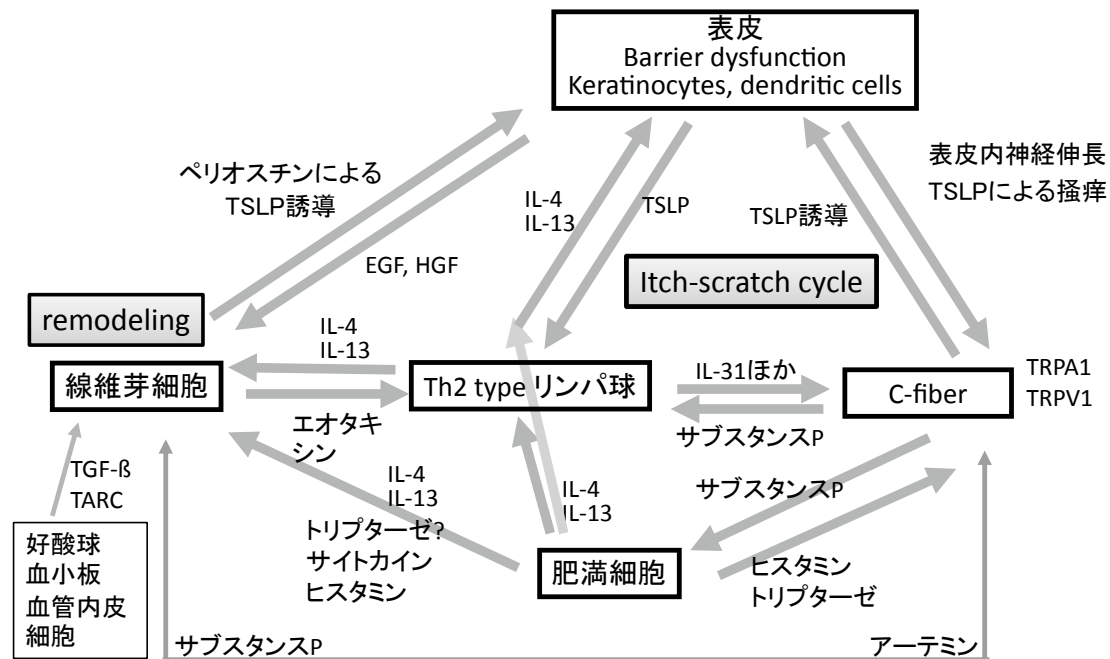


図1 アトピー性皮膚炎の病態

く、フィラグリン以外の皮膚バリア機能異常が存在する可能性が予想される。フィラグリンは角質強度を維持する役割と天然保湿因子であるアミノ酸を角質に供給する役割があり、ADにしばしば合併する尋常性魚鱗癬の責任分子である。典型的な魚鱗癬より軽度の魚鱗癬様皮疹を伴うことが多く、臨床的には手の掌紋が目立つことも特徴の一つである。フィラグリン欠損マウスでは、角質水分量や経表皮水分喪失に異常はないが、ダニによる反復的経皮感作を行うと高度なAD様皮膚炎が誘導される¹⁰⁾。従来の皮膚バリア機能評価方法では測定できない角質の異常が誘導されているものと推測される。一方、皮膚のバリア機能を直接的に担い、経表皮水分喪失でその機能を推測できる分子としてセラミドが知られ、AD患者病変部と無疹部で減少している¹¹⁾。また、セロハンテープやアセトンなどでセラミドの機能を破壊した皮膚からはAD様皮膚炎が誘導されやすい^{12,13)}。これらの知見は、何らかの形で皮膚バリア機能異常が生じればその皮膚からはAD様の皮膚炎が誘導されることを示唆している。ADでのセラミド減少のメカニズムが完全に解明されたわけではないが、後述するように我々の研究結果からはTh2炎症によって二次的に減少している可能性があり、無疹部にもわずかに残る炎症による影響と推測される。

皮膚バリア機能異常を生じた皮膚からAD様皮膚炎、Th2炎症が誘導されるメカニズムには皮膚バリア機能障害により誘導されるthymic stromal lymphopoietin (TSLP)が重要な役割を果たすことが明らかになっ

た¹⁴⁾。皮膚バリア機能異常や搔破により増加するセリンプロテアーゼや肥満細胞から放出されるトリプターゼがPAR2を刺激し、細胞内へのカルシウム流入からNF-ATを転写因子として表皮細胞においてTSLPは誘導される¹⁵⁾。古典的なTh2の誘導には抗原提示細胞がナイーブT細胞を教育するさいにIL-4が必要であるとされたが、その供給源を見出せないままであった。TSLPはIL-4に依存せずに樹状細胞を介してTh2を誘導できることが明らかとなり¹⁶⁾、皮膚だけでなく他臓器にもその影響は及ぶと考えられ、皮膚のTSLP発現を誘導することで、マウスの喘息モデルの症状が悪化することが示されている¹⁷⁾。さらに、最近になりTSLPが表皮由来のIL-25やIL-33と協働し、Th2サイトカインを産生する自然リンパ球を誘導し^{18~22)}、実際のADでこの細胞分画が増加していることが報告された。臨床的にはADの発生には特異抗原が不要であるため、従来の考え方では説明できなかったが、TSLPにより誘導される自然リンパ球が主病態であれば、ADの全体像の理解がより容易になる。自然リンパ球のADの病態への関与が今後の病態解明の焦点の一つと言える。

皮膚バリア機能障害は末梢神経の表皮内侵入を促進し²³⁾、紫外線療法がこの現象を抑制する²⁴⁾。この現象は治療で用いられる紫外線療法が早期に止痒効果を発揮することと関連している印象を抱かせる。また、皮膚バリア障害で誘導されるTSLPもTRPAを介して搔痒を誘導する¹⁵⁾。

臨床的にはフィラグリンの遺伝子異常はアトピー性皮

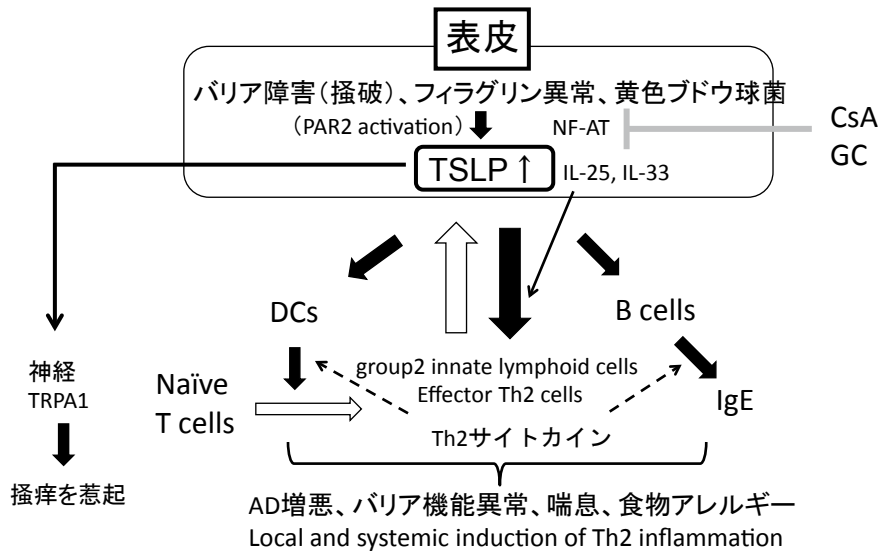


図2 皮膚バリア機能異常により Th2 炎症が誘導されるメカニズム
 TSLP を中心にアトピー性皮膚炎を考えることができる。
 TSLP : thymic stromal lymphopoietin, DCs : dendritic cells, CsA : cyclosporin A,
 GC : glucocorticosteroid, PAR2 : protease-activated receptor 2

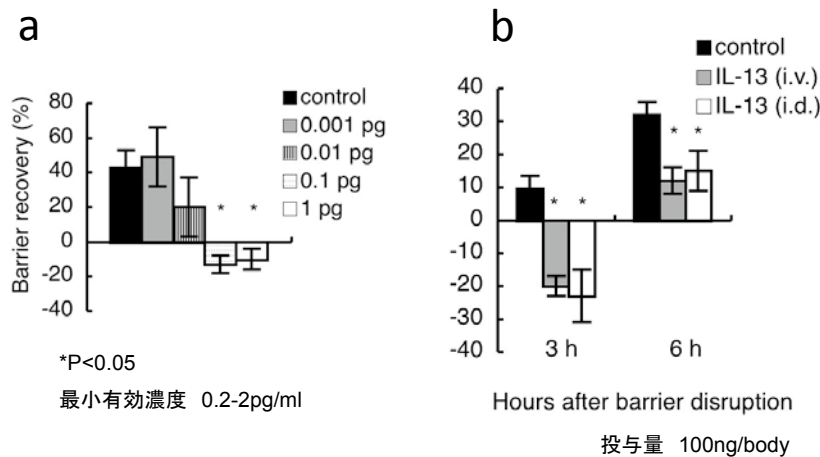
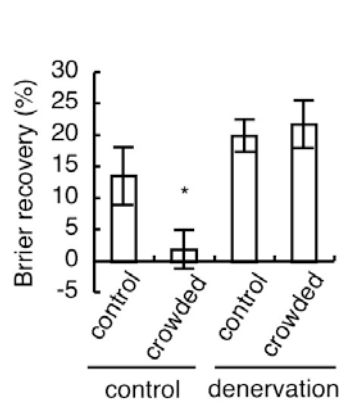


図3 Th2 サイトカインによる皮膚バリア機能回復能の抑制
 テープストリッピングで皮膚バリアを破壊し(急性皮膚バリア破壊モデル), その回復過程を経表皮水分喪失を指標として評価し, 回復率として図示した. a: 皮膚バリア破壊後, IL-13を皮内注射したところ0.2 pg/ml と非常に低濃度で皮膚バリア機能回復能を阻害した. b: 皮膚バリア破壊後, 100 ng のIL-13を静注したところ, 皮膚バリア機能回復能を阻害した. IL-4でもほぼ同じ濃度・量で同等の効果が得られた.

膚炎を合併する喘息や, ピーナッツアレルギーとも関連する²⁵⁾. 食物アレルギーについては食物抗原への感作には関連するが, 発症には他の因子の関与が必要であるとも報告されている²⁶⁾. その後, 食物アレルギーに強く関連するのはADの病勢であることが報告され²⁷⁾, より高度に皮膚バリア機能が障害され, アレルギーを誘導しやすい環境を形成している湿疹性病変からの感作の重要性が示された.

2. 炎症による皮膚バリア機能障害と搔痒

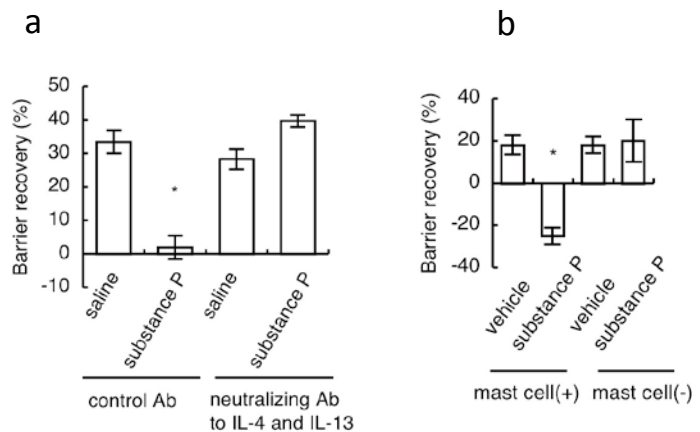
ADで観察されるTh2優位の免疫状態により, ADで生じている多くの現象を説明できるようになり, 我々もその一部を明らかにした. Th2サイトカインは三次元培養皮膚においてセラミドの産生を抑制し^{28,29)}, in vivoにおいても少量で層板顆粒機能を抑制し皮膚バリア機能回復能を障害する(図2)^{30,31)}. さらに, Th2サイトカインは角質強度を担う構造蛋白を減少させた³²⁾. 他の研究室



*P<0.05

図4 機能的除神経が急性ストレスによる皮膚バリア機能障害を抑制する

12時間の過密飼育ストレスでは、急性皮膚バリア破壊モデルでの皮膚バリア回復能が減弱するが、カプサイシンの投与による機能的末梢神経障害処置を施したマウスでは、急性ストレスの影響は消失していた。



*P<0.001

図5 サブスタンス P は肥満細胞からの Th2 サイトカイン遊離を誘導して皮膚バリア機能回復を障害する

a: 急性皮膚バリア破壊モデルにおいて、サブスタンス P の投与は皮膚バリア機能回復能を阻害し、抗 IL-4 抗体、抗 IL-13 抗体の前投与によってその効果は消失した。b: 肥満細胞欠損マウスではサブスタンス P による皮膚バリア回復能の阻害効果が観察できなかった。

からは in vitro において Th2 サイトカインがフィラグリンの発現を低下させ、患者皮膚の無疹部と比べて皮膚炎部分ではフィラグリンの発現が低下していることが報告されている³³⁾。また、抗菌ペプチドも Th2 サイトカインで減少し³⁴⁾、黄色ブドウ球菌の接着も容易になる³⁵⁾。また、Th2 が分泌する IL-31 が強い掻痒を惹起する³⁶⁾。

3. 掻破, 掻痒, ストレスによる皮膚バリア機能異常と炎症の増幅

掻破が AD を悪化させることは周知の事実である。物理的な皮膚バリア機能破壊と炎症の誘導に加えて、内部の変化を誘導する。すなわち、先述した TSLP を誘導し³⁷⁾、皮膚炎だけでなく食物アレルギーの誘導にもつながる³⁸⁾。さらに、TSLP が TRPA に作用し、直接に掻痒を誘導することが示された¹⁵⁾。また、我々の検討では、掻破やストレスにより末梢神経から放出されるサブスタンス P が、肥満細胞からの Th2 サイトカイン遊離を生じ、皮膚バリア機能異常を誘導する (図3)^{39,31)}。サブスタンス P は炎症を増幅させるばかりでなく、掻痒閾値を低下させる artemin を真皮線維芽細胞に誘導する⁴⁰⁾。シクロスポリン内服は末梢神経あるいは脊髄後角に、紫外線療法は末梢神経に作用し、ともに掻痒を抑制し治療効果が得られる印象がある。しかし、いずれも免疫抑制など他の作用点も有しており、複合的に有用性をもたしている可能性は否定できない。

4. 皮膚のリモデリング

強く掻破され、炎症を繰り返すと皮膚は苔癬化を生じる。真皮には線維化も生じるため、喘息の病態に倣って remodeling として捉えようとしてきたが、線維芽細胞による好酸球を誘導する eotaxin の産生増加などでは病態への強い関与は説明できなかった。そこへ、新しい線維芽細胞由来サイトカインとしてペリオスチンが登場し、remodeling の意味合いが明確になった。本来は骨膜形成に関与するサイトカインであるが、炎症に伴う線維化に強く関連して発現する。ペリオスチンは Th2 サイトカインである IL-4、IL-13 によっても誘導され、喘息の病勢マーカーになることも明らかとなった。ダニ抗原の反復塗布による AD モデルにおいてペリオスチンは表皮のインテグリンと結合し、TSLP の産生、樹状細胞を介した抗原特異的 Th2 の活性化を誘導し、ペリオスチンの欠損マウスでは皮膚炎が著しく低下することが報告された⁴¹⁾。

最後に

「アトピー」は「奇妙なこと」などの意味で本症に与えられた病名と言われている。命名時に感じられた「奇妙なこと」と10年ほど前までの常識では病態を完全には理解できないことと同一ではないものの、病態理解の難しさを予見していたといえる。しかし、本稿で示したように、表皮から始まる病態が明らかにされた現在では、AD の病態は基本的な湿疹性病変の病態そのものであ

り、むしろ「尋常性湿疹」との呼び方が妥当と思える程である。

このように病態が明らかになるにつれて、治療の考え方も変化してきている。出生時からの皮膚バリア機能保護による発症予防や早期の炎症抑制による食物アレルギーの軽症化・早期軽快などが成果をあげつつある。Proactive therapy は臨床から始まった治療法だが、炎症がバリア機能障害や掻痒につながることを超早期に制御することは病態にあった治療法といえる。また、重症例に用いられるシクロスポリンや紫外線療法は本来の免疫抑制機序より掻痒を強く抑制する作用が有効である可能性もある。

病態が明らかになり、それに応じた治療法が実践される中、AD の治療は標準化されつつあり、おそらく大多数の患者は正確な知識を有する医師によって適切な治療を受け、症状は最小限に維持することができるようになるかと信じている。その一方で、標準的な治療で改善させることが難しい患者が残る。それは、治療手段の選択や運用方法がまだ不十分であるのか、あるいは、未だ理解できていない病態があるのか、などを我々に考えさせる。治療の標準化の達成と共に今後に残された大きな課題である。

参考文献

- 1) Kitagaki H, Kimishima M, Teraki Y, et al : Distinct in vivo and in vitro cytokine profiles of draining lymph node cells in acute and chronic phases of contact hypersensitivity : importance of a type 2 cytokine-rich cutaneous milieu for the development of an early-type response in the chronic phase. *J Immunol* **163** : 1265-1273, 1999.
- 2) Matsuda H, Watanabe N, Geba GP, et al : Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int Immunol* **9** : 461-466, 1997.
- 3) Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, et al : Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* **101** : 1614-1622, 1998.
- 4) Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al : Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* **38** : 441-446, 2006.
- 5) Fukuie T, Nomura I, Horimukai K, et al : Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* **163** : 1127-1129, 2010.
- 6) Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, et al : Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* **164** : 415-428, 2011.
- 7) Mori T, Ishida K, Mukumoto S, et al : Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* **162** : 83-90, 2010.
- 8) Yamaguchi H, Kabashima-Kubo R, Bito T, et al : High frequencies of positive nickel/cobalt patch tests and high sweat nickel concentration in patients with intrinsic atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* **72** : 240-245, 2013.
- 9) Nomura T, Akiyama M, Sandilands A, et al : Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* **129** : 1302-1305, 2009.
- 10) Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, et al : Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol* **129** : 1538-1546, 2012.
- 11) Imokawa G, Abe A, Jin K, et al : Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis : an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* **96** : 523-526, 1991.
- 12) Kondo H, Ichikawa Y, Imokawa G : Percutaneous sensitization with allergens through barrier-disrupted skin elicits a Th2-dominant cytokine response. *Eur J Immunol* **28** : 769-779, 1998.
- 13) Laouini D, Alenius H, Bryce P, et al : IL-10 is critical for Th2 responses in a murine model of allergic dermatitis. *J Clin Invest* **112** : 1058-1066, 2003.
- 14) He R, Oyoshi MK, Garibyan L, et al : TSLP acts on infiltrating effector T cells to drive allergic skin inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105** : 11875-11880, 2008.
- 15) Wilson SR, The L, Batia LM, et al : The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell* **155** : 285-295, 2013.
- 16) Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al : Human epi-

- thelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* **3** : 673-680, 2002.
- 17) Zhang Z, Hener P, Frossard N, et al : Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106** : 1536-1541, 2009.
- 18) Saenz SA, Siracusa MC, Monticelli LA, et al : IL-25 simultaneously elicits distinct populations of innate lymphoid cells and multipotent progenitor type 2 (MPPTtype2) cells. *J Exp Med* **210** : 1823-1837, 2013.
- 19) Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, et al : TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci Transl Med* **5** : 170ra116, 2013.
- 20) Kabata H, Moro K, Fukunaga K, et al : Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation. *Nat Commun* **4** : 2675, 2013.
- 21) Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, et al : Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110** : 13921-13926, 2013.
- 22) Chu DK, Llop-Guevara A, Walker TD, et al : IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* **131** : 187-200 e181-188, 2013.
- 23) Tominaga M, Ozawa S, Tengara S, et al : Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* **48** : 103-111, 2007.
- 24) Kamo A, Tominaga M, Tengara S, et al : Inhibitory effects of UV-based therapy on dry skin-inducible nerve growth in acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* **62** : 91-97,
- 25) Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al : Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* **127** : 661-667, 2011.
- 26) Tan HT, Ellis JA, Koplin JJ, et al : Filaggrin loss-of-function mutations do not predict food allergy over and above the risk of food sensitization among infants. *J Allergy Clin Immunol* **130** : 1211-1213 e1213, 2012.
- 27) Flohr C, Perkin M, Logan K, et al : Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol* **134** : 345-350, 2014.
- 28) Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, et al : Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor- α and interferon- γ in human epidermis. *J Invest Dermatol* **124** : 786-792, 2005.
- 29) Hatano Y, Katagiri K, Arakawa S, et al : Interleukin-4 depresses levels of transcripts for acid-sphingomyelinase and glucocerebrosidase and the amount of ceramide in acetone-wounded epidermis, as demonstrated in a living skin equivalent. *J Dermatol Sci* **47** : 45-47, 2007.
- 30) Kurahashi R, Hatano Y, Katagiri K : IL-4 suppresses the recovery of cutaneous permeability barrier functions in vivo. *J Invest Dermatol* **128** : 1329-1331, 2008.
- 31) 片桐一元 : 皮膚バリア機能とアトピー性皮膚炎. *日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会誌* **4** : 4-14, 2010.
- 32) Hatano Y, Adachi Y, Elias PM, et al : The Th2 cytokine, interleukin-4, abrogates the cohesion of normal stratum corneum in mice : implications for pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* **22** : 30-35, 2013.
- 33) Howell MD, Kim BE, Gao P, et al : Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* **120** : 150-155, 2007.
- 34) Albanesi C, Fairchild HR, Madonna S, et al : IL-4 and IL-13 negatively regulate TNF- α - and IFN- γ -induced beta-defensin expression through STAT-6, suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1, and SOCS-3. *J Immunol* **179** : 984-992, 2007.
- 35) Cho SH, Strickland I, Tomkinson A, et al : Preferential binding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol* **116** : 658-663, 2001.
- 36) Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, et al : Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis. *Exp Dermatol* **15** : 161-167, 2006.
- 37) Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, et al : Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy Clin Immunol* **126** : 976-984, 2010.
- 38) Muto T, Fukuoka A, Kabashima K, et al : The role of basophils and proallergic cytokines, TSLP and IL-33,

- in cutaneously sensitized food allergy. *Int Immunol* **26** : 539-549, 2014.
- 39) 片桐一元, 倉橋理絵子, 波多野豊 : 急性ストレスによる皮膚バリア機能障害. *皮膚の科学* **8** : 690-695, 2009.
- 40) Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, et al : Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* **130** : 671-682, 2012.
- 41) Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, et al : Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest* **122** : 2590-2600, 2012.

Allergy and Immune Response in the Skin

Kazumoto Katagiri

Department of Dermatology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

Pathogenesis of atopic dermatitis (AD) has been complex and difficult to understand for many years, because not only allergic and immune response but also the function of residual cells : keratinocytes, fibroblasts and peripheral nerve, are involved in inflammation and itch of atopic dermatitis. Discover of frequent filaggrin gene loss-of-function mutations in patients with AD in 2006 have changed the concept of pathogenesis of AD. Disruption of cutaneous permeability barrier function due to loss-of-function of filaggrin gene or other induces not only Th2 type immune response in the skin but also in lung as asthma and food allergy by induction of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). TSLP also directly induces itch, and induces type 2 innate lymphoid cells in cooperate with IL-33 and IL-25 produced by keratinocytes as well as TSLP without specific antigens. Thus excessive production of TSLP following barrier dysfunction is considered to play a central role for AD. In addition to permeability barrier dysfunction, pruritus and Th2-dominant conditions are the most important characteristics of AD. Pruritus may be caused by IL-31 produced by Th2 or

induced by penetrating peripheral nerve into epidermis following barrier disruption. Th2-dominant environments induce barrier dysfunction, reduced levels of anti-microbial peptides, and increased synthesis of periostin by fibroblasts followed by TSLP production by keratinocytes, which maintains and exacerbates AD. Neurogenic inflammation induced by neuropeptides such as substance P enhances inflammation, weakens permeability barrier function functionally and mechanically, and lowers threshold of itch. Thus barrier dysfunction, pruritus, and Th2 condition are established as major three characteristics of AD and their mutual effects make AD complicated. Based on the pathogenesis of AD, new therapeutic approaches have started : proactive therapy to stop a vicious itch-scratch spiral and intensive treatment with moisturizer for infant to prevent from development of AD.

Key Words : Atopic dermatitis, Th2 cytokine, cutaneous permeability barrier function, thymic stromal lymphopoietin, periostin