

皮膚細菌由来の短鎖脂肪酸による炎症性皮膚疾患のエピジェネティクス機構の関与

澤田雄宇

産業医科大学 皮膚科

【研究の背景】

ヒトを含めた生命体は、古来より周囲の環境に適応することで、その独特の生態系を確立し発展させてきた。皮膚は人体の中で最外層に位置し、周囲の環境からの外的刺激にさらされた際には生体内へのアラームを発し、早急な対応をする。その一方で、皮膚に常在する細菌をはじめとした外的刺激に対して、本来であれば皮膚における自然免疫機構が働いて炎症が惹起されるはずであるが、必ずしも炎症が惹起されないのは周知の通りである。一方で、細かな外的刺激に対して繊細に反応することは皮膚生体内に過剰な炎症による組織破壊を生じるため、その精密な制御機構が存在する事が考えられている。ヒストンを代表とするDNA結合タンパク質やDNAの化学修飾は、遺伝子の発現を調整する制御機構が存在する¹⁾。ヒストンのアセチル化を代表とするそのエピジェネティクス修飾は遺伝子発現のオン・オフを決定し、その環境に適した生体反応を示すことに寄与している。そのエピジェネティクスを調整するものとして、皮膚常在菌が産生する短鎖脂肪酸が知られており、皮膚トレランス機構に影響を与えているのではないかと考えられている。

乾癬や円形脱毛症を始めとした炎症性皮膚疾患の多くは後天的に発症する。特に乾癬ではケブネル現象を始めとした外的な刺激に容易に乾癬の皮膚炎を発症する事から²⁾、何らかの外的な刺激に対する閾値の低下を生じている事が想定されており、エピジェネティクスによる後天的な化学的修飾により発症を助長する事は容易に想像できる。各種炎症性皮膚疾患の短鎖脂肪酸によるHDACsの作用を介した影響について、今後の解析が期待されている。

【目 的】

皮膚は人体の中で最外層に位置し、周囲の環境からの外的刺激にさらされた際には生体内へのアラームを発し、早急な炎症反応を生じる。一方で、細かな外的刺激に対して繊細に反応することは皮膚生体内に過剰な炎症による組織破壊を生じるため、その精密な制御機構が存在すると考えられている。ヒストンのアセチル化を代表とするそのエピジェネティクス修飾は遺伝子発現を決定している。本研究では、皮膚常在菌由来の短鎖脂肪酸がエピジェネティクスを介した皮膚トレランス機構への影響を明らかにする。

【方 法】

炎症性皮膚疾患におけるエピジェネティクス修飾の関与について検討を行う。本研究では、アトピー性皮膚炎、尋常性乾癬、円形脱毛症、尋常性ざ瘡といった疾患を取り上げ、モデルマウス実験では、短鎖脂肪酸の皮膚への効果をより効果的に評価するため、短鎖脂肪酸をアガーに含有させ、皮膚に密着させた形で塗布を行う。この方法は、角化細胞への短鎖脂肪酸の浸透を促進し、その作用を最大化するために採用した。具体的には、イミキモド誘導乾癬モデル、MC903 反復塗布によるアトピー性皮膚炎モデル、C3H/HeJ 円形脱毛症モデルマウス、P. acnes 皮下注によるざ瘡モデルを用い、短鎖脂肪酸の塗布による炎症の変化を評価した。また、各種モデルにおける炎症性サイトカイン(IL-17、IL-23、TSLP、IL-13 など)の発現や免疫細胞プロファイルを、qPCR、免疫ブロットイング、フローサイトメトリーを用いて解析した。また、RNA-seq 解析およびシグナルパスウェイ解析を行い、炎症に関連するターゲット遺伝子を特定した。加えて、詳細な検討が必要な場合に、single-cell ATAC-seqを用いて、短鎖脂肪酸が引き起こすエピジェネティクス修飾と遺伝子発現の関係を網羅的に解析することとした。

【結 果】

アトピー性皮膚炎モデルにおいて短鎖脂肪酸の影響を解析した結果、MC903 反復塗布モデルマウスでは、皮膚炎の悪化とともに TSLP3 の mRNA 発現が顕著に上昇していることが確認された。また、これに伴い、MAPK シグナル経路の活性化が観察され、炎症がさらに悪化するメカニズムが示唆された。さらに、短鎖脂肪酸は抗菌ペプチドの発現を促進し、皮膚の局所免疫応答に寄与していることが明らかとなった。

尋常性乾癬モデルであるイミキモド誘導モデルマウスでは、IL-23 および IL-17 といった炎症性サイトカインの活性化が観察された。また、K5 特異的 HDAC8/9 ノックアウトマウスでは炎症が増悪し、これらが乾癬病態において重要な役割を果たしていることが示唆された。さらに、HDAC8/9 をノックダウンした角化細胞では、炎症性サイトカインの発現が増加し、炎症が顕著に悪化することが確認された。このことは、HDAC8/9 が角化細胞におけるエピジェネティクス修飾を介して炎症制御に関与していることを示唆するものである。事実、HDAC8 ならびに HDAC9 特異的な阻害薬でも同様な反応を模倣する事が確認された。現在は、ざ瘡モデル、円形脱毛症モデルにおいて解析を進めており、single-cell ATAC-seq 解析の結果を用い、短鎖脂肪酸がターゲットとするエピジェネティクス修飾の具体的な遺伝子群を特定し、これらが炎症性疾患における遺伝子発現の制御に深く関与していることを明らかにする。

【考 察】

本研究において、皮膚常在菌由来の短鎖脂肪酸がエピジェネティクス修飾を介して炎症性皮膚疾患に及ぼす影響を解析し、その結果、細菌由来の短鎖脂肪酸が炎症制御において重要な役割を果たすことが明らかとなった。特に、尋常性乾癬モデルでは、HDAC8/9 のノックアウトやノックダウンにより炎症が増悪することが示され、これらの分子が乾癬病態における重要な調節因子である可能性が示唆された。さらに、短鎖脂肪酸がこれら HDACs に直接作用することで、エピジェネティクス修飾を通じて炎症性サイトカインの発現を調整していることが示された。

尋常性乾癬における IL-23 および IL-17 の活性化は、病態の進行において中心的な役割を果たしており、本研究の結果は HDAC8/9 がこれらのサイトカインの発現制御に関与するメカニズムを明確にする上での新たな知見を提供した。また、円形脱毛症やざ瘡モデルにおいても短鎖脂肪酸の影響を解析することで、それぞれの疾患特異的な調節機構が存在する可能性が示唆されており、これらの結果はさらなる解析を必要としている。

エピジェネティクス修飾を介した皮膚トレランス機構の破綻は、外的刺激に対する生体の過敏な反応や炎症の慢性化を引き起こす要因として機能している可能性が高い。本研究では特に細菌由来の短鎖脂肪酸に焦点を当てたが、他の HDAC や関連分子がどのように皮膚炎症の調節に関与するかについてのさらなる研究が必要である。また、短鎖脂肪酸以外の皮膚常在菌由来の代謝産物についても調査を行うことで、皮膚常在菌と炎症性疾患との関係性がさらに明確になると考えられる。

これらの結果は、炎症性皮膚疾患に限らず、全身性疾患や他臓器疾患の治療法開発にも応用可能であり、短鎖脂肪酸やエピジェネティクス修飾を標的とした新しい研究分野の進展を促進するものと考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

乾癬や円形脱毛症を始めとした炎症性皮膚疾患の多くは後天的に発症する。特に乾癬ではケブネル現象を始めとした外的な刺激に容易に乾癬の皮膚炎を発症する事から、何らかの外的な刺激に対する閾値の低下を生じている事が想定されており、エピジェネティクスによる後天的な化学的修飾により発症を助長する事は容易に想像できる。その一端として、環境因子の中でも皮膚常在菌から産生される短鎖脂肪酸によるエピジェネティクス修飾の影響を受け、皮膚トレランスの調節機構が破綻し、皮膚炎の発症に寄与しているのではないかと考えられた。本研究で明らかにした知見は、将来的な細菌を用いた皮膚疾患治療や、他臓器疾患の治療につながる事も可能性として挙げられ、全身性炎症性疾患への応用が期待される。

【参考·引用文献】

1. Sawada Y, Gallo RL. Role of Epigenetics in the Regulation of Immune Functions of the Skin. *J Invest Dermatol.* 2021;141(5):1157-1166.
2. Zhang X, Lei L, Jiang L, et al. Characteristics and pathogenesis of Koebner phenomenon. *Exp Dermatol.* 2023 Apr;32(4):310-323.