

## 皮膚のバリア機能

**山中** 本日は、皮膚由来のヒトの抗菌ペプチドが皮膚の免疫や皮膚疾患の発症にどのように関わっているかについて、順天堂大学のニヨンサバ・フランソワ先生と一緒に考えてみたいと思います。新型コロナウイルス感染症の世界的な流行の影響で、感染や感染予防のことを考える機会が増えていると感じます。人間は、細菌やウイルスなどの感染から身を守る防御機構をいくつも備えています。なかでも皮膚は、外界からの侵入を防ぐ最初にして最大のバリアです。ニヨンサバ先生、まず皮膚のバリア機能について、簡単に解説いただけますか。

**ニヨンサバ** 皮膚は、ちょうど城壁のようにバリアを作って、有害な微生物の侵入から人体を守っています。何らかの原因でこの皮膚のバリア機能が失われると、細菌や真菌、ウイルスなどが侵入し、人体に有害な症状をもたらします。皮膚のバリア機能は、大きく4つに分けられます。物理的バリア、化学的バリア、生物学的バリア、免疫学的バリアです。物理的バリアと化学的バリアを「物理・化学的バリア」と1つにまとめる考え方もあります。

物理的バリアとしては、ひとつは、私たちの皮膚の上皮細胞がタイトジャンクション(密着結合)の構造を有していることです。上皮細胞では、隣り合う細胞同士が強く密着してつながり合っていますが、このタイトジャンクションの構造が、さまざまな分子が細胞間を通過するのを防ぐ「壁」の役割をしています。もうひとつの物理的バリアが汗です。汗には皮膚表面の微生物を除去する機能があります。おもな物理的バリアはこの2つです。

**山中** 汗は具体的にどのようにしてバリア機能を発揮するのですか。

**ニヨンサバ** 人間の汗は、おもに水分、ナトリウム、塩化物、カリウム、尿素および乳酸塩で構成されていますが、そのほかに薬理的に活性のある物質、具体的にはプロテアーゼやプロテアーゼ阻害物質、抗原、抗体、薬剤などが含まれ、最近では汗の中に抗菌ペプチドが存在することも明らかになっています<sup>1)</sup>。これらの抗菌成分は皮膚の化学的バリアとして働いているのです。

化学的バリアとしては、たとえばセラミドなどの細胞間脂質があります。皮膚のpH値もそうです。健康な皮膚のpHは約4.5~6.0の弱酸性で、この弱酸性のpH環境が微生物の増殖抑制に役立っています。また、私のライフワークである抗菌ペプチドも化学的バリアのひとつと言えます。私たちの皮膚のケラチノサイト(表皮角化細胞)は多くの抗菌ペプチドを産生していますが、こうした抗菌ペプチドは化学的バリアでもあり、また、われわれの研究グループが

すでに報告しているように、自然免疫と獲得免疫の両方にかかわり、私たちの免疫機能を強化しています<sup>2)</sup>。抗菌ペプチドは免疫学的バリアのひとつと考えることができます。

生物学的なバリアとしては、皮膚の常在菌が挙げられます。皮膚には、表皮ブドウ球菌や黄色ブドウ球菌、コリネ型細菌などが常在菌として生息していますが、これらの常在菌は病原性は弱く、むしろ表皮細胞を活性化することによってケラチノサイトによる抗菌ペプチド産生を促したり、自ら抗菌ペプチドを産生して悪玉菌に対する抗菌作用を発揮したりします。

**山中** たとえば、表皮ブドウ球菌が黄色ブドウ球菌を殺菌するというように、常在菌同士が殺菌し合うことはないのですか。

**ニヨンサバ** 過剰に増殖するような状況が生まれれば、もしかするとお互いを攻撃することがあるかもしれませんが、通常、常在菌は、数種類の菌が同じエリアに存在することから、お互いに過剰な増殖や減少をすることがないようにバランスを取って存在していると考えられます。

免疫学的バリアは自然免疫と獲得免疫に分かれ、自然免疫には抗菌ペプチド、食細胞としての好中球やマクロファージ、また補体があり、獲得免疫には液性免疫と細胞性免疫があり、液性免疫にはTh2細胞やB細胞、抗体などが、細胞性免疫にはTh1細胞やキラーT細胞があります。抗原提示細胞はマクロファージやランゲルハンス細胞を含み、液性免疫と細胞性免疫の両方にかかわります。

免疫学的バリアに含まれる抗菌ペプチド、各種免疫細胞から産生されるサイトカインやケモカイン、あるいは抗体産生やマクロファージの貪食作用などによって、皮膚は病原体や特定の異物から人体を守っているのです(図)。

## 抗菌ペプチドの濃度と抗菌作用・免疫調節作用

**山中** 皮膚のバリア機能において、ニヨンサバ先生のライフワークである皮膚由来の抗菌ペプチドが多角的に働いていることがわかりました。実際に抗菌ペプチドは、どのように抗菌作用や免疫調節作用を行っているのですか。

**ニヨンサバ** 抗菌ペプチドは、名前からもわかるとおり、抗菌作用をもつ物質として発見されました。当初は自然免疫のみに関与する分子と考えられていましたが、現在、抗菌ペプチドは、さまざまな獲得免疫の活性化機能にも関与していることが明らかになっています<sup>3)</sup>。言い換えれば、抗菌ペプチドは自然免疫と獲得免疫の橋渡しの役割を担っていると言えます。

抗菌ペプチドの抗菌作用は約0.1  $\mu$ M低濃度で、免疫調節作用は約2  $\mu$ Mの高濃度で作用を発揮します。抗菌ペプ