

# 皮膚マイクロバイームと病原微生物の 皮膚炎症性疾患への関与

松岡 悠美

大阪大学免疫学フロンティア研究センター：大阪府吹田市山田丘3番1号 大阪大学 IReC 研究棟 2階（〒565-0871）

## 皮膚微生物叢（皮膚マイクロバイーム）

皮膚には、腸管、口腔などの粘膜と同様に微生物叢が存在し、多くの種類の微生物が共生しています。皮膚微生物叢を構成する細菌は、コリネバクテリウム属菌、クチバクテリウム属菌、スタフィロコッカス属菌、マイクロコッカス属菌などが多く生息する他、一部の真菌（カンジダ属真菌や皮膚糸状菌など）やウイルスなども生息しています。また、ヒトの皮膚は、その場所によって紫外線曝露、pH、温度、水分、皮脂含量、トポグラフィーが異なることから、部位によって微生物叢の構成が変化することが最近明らかになっています。

皮膚微生物叢に関する研究は細菌を中心に古くから行われ、主に滅菌綿棒を皮膚に擦過させることにより採取したサンプルを寒天培地などによって培養し、そこで増殖した細菌についてその種別や性状を検討していました。しかし、培地による方法はその成長条件で増殖する細菌のみに選択されるため、細菌叢全体の多様性が過小評価される傾向にあります。そのため、細菌叢の多様性を反映させるべく、各微生物の有する特有の遺伝子配列を用いて存在する細菌の検索を行うことが一般的です。この方法はシーケンステクノロジーの進化によって近年実現されたものであり、現在では、細菌のみならず真菌やウイルスまで応用され、真の意味での皮膚微生物叢の解析が可能となっています。

## 皮膚微生物叢研究におけるシーケンス テクノロジー

皮膚微生物叢に限らず、現在の各部位における微生物叢の構成の解析は、個々の微生物の遺伝子配列の特異性に基づいたシーケンス法によって行うことが一般的です。細菌叢を構成する微生物種数は膨大であり、ひと昔前のサンガー法によるシーケンス解析では不可能でしたが、21世紀に入って遺伝子の塩基配列を高速に読み出すことができる「次世代シーケンサー（NGS）」の出現により、微生物叢の構成を短時間で解析することが可能になりました。微生物叢の構成解析に使われているNGS解析は、つい最近までアンプリコンシーケンス法が主流でした。この方法では、微生物叢を細菌、真菌などの界別に分けたうえで、それぞれの構成を属レベルまで解析することが可能でした。しかし、その後、細菌、真菌、ウイルス、古細菌、宿主（ヒト）などサンプル中のすべての遺伝物質を同時に解析し、しかもアンプリコンシーケンス法ではほとんど不可能とされたサンプル中の微生物の種レベルまでの解析を行うことができるショットガンメタシーケンス法が開発され、微生物叢構成の情報量とその精度が飛躍的に向上しています。

## 皮膚微生物叢と疾患

健康成人の皮膚微生物叢の構成は、環境の変化にもかかわらず長期にわたって一定であることが明らかにされています。そして、その皮膚微生物叢の役

割について、外部からの病原体の侵入を防ぐことや、宿主の免疫応答に関与することが考えられています。その一方で、様々な皮膚疾患の発症に皮膚微生物叢の変化との関連性が考えられています。例えば、10代の若者に多くみられる尋常性ざ瘡（にきび）の発症に、ある特定の遺伝子発現のプロファイルを有するアクネ菌（*Cutibacterium acnes*）が関与する可能性が示唆されています。また、原発性免疫不全状態にある患者の皮膚微生物叢が健常成人の微生物叢にはあまり見られないカンジダ属、アスペルギルス属真菌やセラチア属菌、アシネトバクター属菌などの日和見感染症の原因微生物の比率が増大していることも報告されています。これらの微生物叢の構成の変化は、これらの微生物による直接的な皮膚感染症の発症に関与するのみならず、宿主の皮膚における生理学的変化や免疫能の変化を誘導し、様々な皮膚疾患の発症や増悪を誘導することが考えられます。その中でも、アトピー性皮膚炎発症や再燃における黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）の関与とそのメカニズムについては、多くの研究者の間で研究が進められその一端が明らかにされつつあります。

## 用語解説

### 黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）：

通性嫌気性のグラム陽性球菌の一種で *Staphylococcus* 属の中でも最も高い病原性を示す細菌とされています。健常成人の皮膚や鼻腔に常在し、時に化膿性疾患（蜂窩織炎、膿痂疹など）や食中毒を引き起こす他、重症の場合、肺炎、骨髄炎、関節炎、心内膜炎、

敗血症、毒素性ショック症候群（TSS）などを引き起こすこともあります。黄色ブドウ球菌は、表皮剥離毒素、Toxic Shock Syndrome（毒素性ショック症候群毒素-1：TSS-1）、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン（SEs）など多くの種類の外毒素を産生し、その病原性発現の一因となっています。また、多くの抗菌薬に対して耐性化しており、その代表的なものとしてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）がよく知られています。

## 参考文献

- 1) Y3 Square 病院感染，院内感染対策学術情報 | 皮膚常在菌について（吉田製薬ホームページ）（<http://www.yoshida-pharm.com/2003/letter17/>）
- 2) 松本哲哉 編．最新臨床検査学講座 臨床微生物学．2017；72-79.
- 3) The human skin microbiome | Nature Reviews Microbiology（<https://www.nature.com/articles/nrmicro.2017.157>）
- 4) 微生物研究を促進する細菌叢解析 - イルミナ株式会社（<https://jp.illumina.com/landing/s/metagenome.html>）
- 5) 皮膚細菌叢も免疫応答に重要 | Nature ダイジェスト | Nature research（<https://www.natureasia.com/ja-jp/ndigest/v9/n10/皮膚細菌叢も免疫応答に重要/39041>）