

皮膚細菌叢と皮膚の健康・疾患

岡本 成史

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生体病態情報科学講座

略歴

1965年 大阪府生まれ。

1991年 東北大学歯学部歯学科卒業。

1995年 東北大学大学院歯学研究科博士課程（臨床系歯学）修了、博士（歯学）。

1994年～1996年 日本学術振興会特別研究員
(DC2/PD, 東北大学、南カリフォルニア大学)

1996年～1998年 南カリフォルニア大学医学部ポスドク

1998年～2004年 大阪大学大学院歯学研究科口腔細菌学教室助手

2004年～2006年 福岡歯科大学歯学部感染生物学分野講師

2006年～2014年 医薬基盤研究所（現 医薬基盤・健康・栄養研究所）
感染制御プロジェクト研究員

2014年～2021年 金沢大学医薬保健研究域保健学系病態検査学講座教授

2021年～2023年 金沢大学新学術創成研究機構
先端的ヘルスケアサイエンスユニット教授

2023年～ 現在 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻
生体病態情報科学講座教授

主な研究テーマ

レンサ球菌、腸球菌の病原性解析

皮膚細菌叢、腸内細菌叢と健康・疾患との関連に関する疫学研究

要約

細菌叢は、腸管内のみならず、口腔、鼻腔、呼吸器、生殖器・泌尿器、そして皮膚にも存在する。その中で皮膚の細菌叢は、 $10^5/\text{cm}^2$ と口腔や腸管の各細菌叢と比べて単位面積あたりの細菌数は少ないものの、皮膚全体に存在している。免疫学の教科書などでは、皮膚は外来からの異物や病原体の感染から守るバリアとしての働きがありその中で皮膚細菌叢は生物学的バリアとしての働きを有すると記載されているが、皮膚細菌叢が実際に我々の健康と疾患にどのような関わりがあるのか、今世紀初頭まで殆ど謎であった。近年の次世代シーケンス解析の進展により各種細菌叢の構成が明らかになり、皮膚細菌叢についてもその構成が明らかになるとともに、皮膚の恒常性の維持ならびにその変調による様々な皮膚疾患や皮膚障害との関連性が徐々に明らかになりつつある。例えば、尋常性乾癬やアトピー性皮膚炎の発症原因として皮膚細菌叢構成の病的変化（ディスバイオーシス）が関わっている可能性が強く示唆されている。その中で我々は、皮膚細菌叢に関する以下の研究を遂行してきた。

1. 簡便かつ正確に多くの皮膚細菌叢が採取できる方法

先述の通り、皮膚細菌叢の菌量は、腸内細菌叢と比較して圧倒的に少なく、正確な細菌叢解析を行うために必要な細菌叢を採取することが難しい。皮膚細菌叢の典型的な採取方法は、滅菌綿棒を皮膚に擦過させる「スワブ法」であるが、我々はこの方法と同程度の正確さで採取しつつ、スワブ法より多くの菌種を採取できる「テープストリップ法」を開発した。この方法により、乾燥し凹凸の少ない皮膚部分の細菌叢の構成の正確な測定が可能となった。

2. 褥瘡・褥瘡後感染症発症と皮膚細菌叢との関連

寝たきり高齢者などを中心に問題となっている皮膚傷害に褥瘡と褥瘡後感染がある。我々は、褥瘡・褥瘡後感染を発症しやすい寝たきり高齢者の仙骨部分の皮膚細菌叢が健常若年者や寝たきり高齢者と同年齢の自立高齢者のそれとどのように異なるか検討した。その結果、寝たきり高齢者の皮膚細菌叢が他の群と比べて α 多様性が増加する一方、 β 多様性が大きく異なることを見出した。特に寝たきり高齢者において *Cutibacterium* 属細菌がほぼ消失し、*Staphylococcus* 属、*Corynebacterium* 属細菌の存在比率が増加した。さらに褥瘡患者において、褥瘡治癒部分の皮膚細菌叢を調べたところ、8割以上が *Staphylococcus* 属細菌で占められており、そのうち *S. aureus* ないし *S. caprae* の2菌種が占有している細菌叢をもつ患者が褥瘡を再発することを明らかにした。この発症のメカニズムはまだ明らかでないが、細菌叢のディスバイオーシスが褥瘡発症に関与することが示唆された。

3. HIV 感染による皮膚細菌叢の変化

HIV 感染は、ヒトの CD4⁺ T 細胞とマクロファージを徐々に死滅させ、獲得免疫応答の不全をもたらす。HIV 感染は腸内細菌叢の変化をもたらすことが知られているが、皮膚細菌叢については明らかにされていなかった。我々は、カメルーンのヤウンデ第一大学との共同研究で、カメルーン人における HIV 感染による皮膚細菌叢の変化について検討した。その結果、HIV 感染者の皮膚細菌叢は健常人と比べて α 多様性が高く β 多様性が異なっていた。さらに HIV 感染者の皮膚細菌叢は寝たきり高齢者と同様に *Cutibacterium* 属細菌の減少が認められた。以上変化が HIV 感染者における痒疹やカポジ肉腫、その他皮膚病変の発症に関連する可能性が推察される。

本演題では、以上の研究成果を中心にこれまで明らかとなってきた皮膚細菌叢と皮膚の健康・疾患との関連性と今後の研究の方向性についてお話ししたい。

Skin microbiome and skin health and diseases

Shigefumi Okamoto

Osaka University Graduate School of Medicine, Division of Health Sciences

Brief curriculum vitae

Prof. Shigefumi Okamoto was born in Osaka, Japan in 1965. He was graduated from the Tohoku University School of Dentistry in 1991 and completed doctoral course (clinical dentistry) at the Tohoku University Graduate School of Dentistry in 1995, Ph.D. (dentistry).

His professional appointment is described as follows.

- ✓ 1994-1996: Japan Society for the Promotion of Science Research Fellow (DC2/PD, Tohoku University, University of Southern California)
- ✓ 1996-1998, Postdoctoral Fellow, University of Southern California School of Medicine
- ✓ 1998-2004: Assistant Professor, Department of Oral and Molecular Microbiology, Osaka University Graduate School of Dentistry
- ✓ 2004-2006, Lecturer, Faculty of Dentistry, Fukuoka Dental College
- ✓ 2006-2014: Research associate, National Institute of Biomedical Innovation (currently National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition)
- ✓ 2014-2021: Professor, Department of Clinical Laboratory Sciences, Kanazawa University, Institute of Medical, Pharmaceutical, and Health Sciences
- ✓ 2021-2023: Professor, Advanced Healthcare Science Research Unit, Kanazawa University Research Institute for Frontier Science Initiative.
- ✓ 2023-Present: Professor, Department of Laboratory and Biomedical Sciences, Division of Health Science, Osaka University Graduate School of Medicine

Main research themes are pathogenicity of streptococci and enterococci, and epidemiological research on the relationship between microbiome and health.

Abstract

Microbiome exists not only in the gut, but also in the oral cavity, nasal cavity, respiratory tract, reproductive and urinary tracts, and skin. The microbiome in skin is present throughout the skin, although the number of bacteria per unit area is smaller at $10^5/\text{cm}^2$ compared to the microbiome in gut and oral cavity. Immunology textbooks state that the skin acts as a barrier to protect against foreign substances and pathogens from outside, and that the skin microbiome acts as a biological barrier, but until the beginning of this century, it was almost a mystery how the skin microbiome relates to health and disease in human. With the recent progress in next-generation sequencing (NGS) analysis, the composition of skin microbiome has been revealed, and the relationship between the maintenance of skin homeostasis, and various skin diseases caused by its modulation is gradually becoming clear. For

example, it has been strongly suggested that pathological changes in the composition of the skin microbiome (dysbiosis) may be involved in the onset of psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. In this context, we have carried out the following research on the skin microbiome.

1. A method for easily and accurately collecting a large amount of skin microbiota

The number of bacteria in the skin microbiome is overwhelmingly smaller than that in gut and oral cavity, making it difficult to collect the necessary number of bacteria for accurate microbiome analysis. The typical method for collecting skin microbiota is the “swab method,” in which a sterile cotton swab is rubbed against the skin. However, we have developed a “tape-strip method,” which can collect more bacteria than the swab method while collecting bacteria with the same accuracy as this method. This method makes it possible to accurately measure the composition of the microbiota in dry, smooth skin areas.

2. Relationship between the onset of pressure injury and post-pressure injury infections and the skin microbiota

Pressure injury (PI) and post-PI infections are a problem, especially in bedridden elderly people. We investigated how the skin microbiome in the sacral region of bedridden elderly people, who are prone to developing PI and post-PI infections, differs from that of healthy young people and independent elderly people of the same age as the bedridden elderly people. In this study, we found that the skin microbiome of bedridden elderly people had an increased alpha diversity compared to other groups and a significant difference in beta diversity. *Cutibacterium* almost disappeared in bedridden elderly people, and the presence ratios of *Staphylococcus* and *Corynebacterium* increased. Furthermore, when we investigated the skin microbiome of healed PI, we found that more than 80% were *Staphylococcus*, and that patients with a healed skin microbiome dominated by two species, *S. aureus* and *S. caprae*, were more likely to develop recurrent PI. Although the mechanism of this onset is still unclear, it was suggested that dysbiosis of the skin microbiome is involved in the onset of PI.

3. Changes in the skin microbiota due to HIV infection

HIV infection gradually kills human CD4⁺ T cells and macrophages, resulting in impaired adaptive immune responses. It is known that HIV infection causes changes in the intestinal microbiota, but the changes in the skin microbiota have not been clarified. In a collaborative study with the University of Yaoundé I in Cameroon, we investigated changes in the skin microbiome due to HIV infection in Cameroonians. The results showed that the skin microbiome of HIV-infected individuals had higher alpha diversity and different beta diversity than healthy individuals. Furthermore, the skin microbiome of HIV-infected individuals showed a decrease in *Cutibacterium* bacteria, like that of bedridden elderly individuals. It is speculated that these changes

may be related to the development of prurigo, Kaposi's sarcoma, and other skin lesions in HIV-infected individuals.

In this presentation, I would like to discuss the relationship between the skin microbiome and skin health/disease that has been clarified, focusing on the above research results, and the direction of future study.