

令和8年4月3日

皮膚の「セラミド不足」がアトピー性皮膚炎の 直接原因であることを世界で初実証

ーバリア破綻からかゆみ・アレルギー炎症へ至る新メカニズムを解明ー

■研究の要点

- ・角層脂質「セラミド」の欠乏が、アトピー性皮膚炎（AD）発症の直接的原因であることを世界で初めて実証。
- ・セラミド欠乏が、皮膚バリア低下、水分喪失、神経増生、Th2型アレルギー炎症を誘導。
- ・病態を再現する新規トランスジェニック動物モデルを確立。
- ・予防的スキンケアおよび新規治療法開発への応用が期待。



正常なマウス（左）に比べて、表皮上層でセラミドを分解する酵素を過剰に働かせたマウス（右）では皮膚の乾燥に伴う鱗屑が目立つ。

■研究背景

アトピー性皮膚炎患者では皮膚のセラミド量が低下していることが知られていましたが、それが「結果」なのか「原因」なのかは未解明でした。本研究はこの長年の疑問に直接的に挑みました。

■研究内容と発見

研究チームは、セラミド分解酵素「酸性セラミダーゼ（aCDase）」を表皮で過剰発現させたトランスジェニックマウスを作製。その結果、生後早期から重度の乾燥・鱗屑著明なバリア機能低下と水分保持能低下、角層セラミドの大幅減少、表皮神経増生と神経抑制因子 Sema3a の低下が確認されました。さらにダニ抗原刺激により、好酸球浸潤、血中 IgE 上昇、Th2 関連分子（Ccl17, Ccl22, Il13 など）の著明な増加が生じました。一方、正常マウスではほとんど反応は見られませんでした。

■重要な結論

本研究は、セラミド欠乏 → バリア破綻 → 神経過敏 → Th2 型炎症という一連の病態進展を実証しました。これは「炎症が先でセラミドが減る」のではなく、“セラミド不足こそが炎症を引き起こす出発点”である可能性を強く示すものです。

■学術的意義

本成果はアトピー性皮膚炎の **outside-in** 仮説を強く支持し、皮膚脂質代謝異常が免疫環境を規定することを明確にしました。さらに、病態を再現する新規モデルの確立により、創薬研究の強力な基盤が整いました。

■今後の展望

本研究成果は、セラミド補充療法の科学的裏付け、酸性セラミダーゼ阻害戦略、かゆみ制御型スキンケア早期予防介入法の開発への応用が期待されます。

■研究支援

本研究は、日本学術振興会 科学研究費補助金（課題番号：20K08661）の支援を受けて実施されました。

■掲載情報

本研究成果は、国際的病理学誌 *The Journal of Pathology* にて 2026 年 3 月 25 日にオンライン (PubMed) 公開されました。

論文情報

論文名 : Acid ceramidase overactivity drives ceramide loss, leading to atopic dry skin and Th2-skewed immune polarization. (酸性セラミダーゼの過剰活性化はセラミドの減少を引き起こし、アトピー性乾燥皮膚および Th2 偏向型免疫応答を誘導する)

著者 : Mariko Takada, Miho Sashikawa-Kimura, Yusuke Ohno, Md Razib Hossain, Xiaonan Xie, Kazuhisa Iwabuchi, Mayumi Komine*, Mamitaro Ohtsuki and Genji Imokawa*.

掲載誌 : *The Journal of Pathology*

URL : <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.70050?af=R>

英文概要

Ceramide deficiency in the stratum corneum (SC) is a key etiological factor in atopic dermatitis (AD). To clarify the direct role of SC ceramide depletion in impairing SC barrier and water-holding functions and in initiating AD-like skin symptoms and disease-specific molecular alterations, we generated Tg mice overexpressing a mutant form of acid ceramidase (aCDase) under the control of

the involucrin promoter, resulting in targeted expression in the upper epidermis. By 3 weeks of age, Tg mice developed noninflammatory, scaly skin characterized by severely compromised barrier integrity and water-holding capacity, along with significantly elevated epidermal aCDase activity and markedly reduced ceramide levels in the SC. Compared to WT controls, Tg mice also exhibited increased epidermal innervation and reduced intraepidermal semaphorin 3a protein levels. Additionally, Tg skin showed substantial changes in the expression of AD-associated biomarkers involved in barrier impairment, pruritus, and Th2 polarization. These included increased levels of *Il10*, *Il17a*, *S100a7*, *S100a8*, and *S100a9* and decreased levels of *Cxcl10*, *Ifng*, *Il2*, *Il13*, *Il33*, *Sema3a*, and *Tlr9*. Repeated topical application of mite antigens induced allergic responses in Tg mice, but not in WT mice. These responses were characterized by prominent eosinophil infiltration in the dermis and significantly elevated serum IgE levels. Allergen-challenged ear skin from Tg mice also demonstrated significantly increased expression of inflammatory mediators related to AD, including *Ccl17*, *Ccl22*, *Ccl26*, *Ccl27*, *Il3*, *Il13*, *Il22*, and *Il33*. These findings establish Tg mice as a pathophysiologically relevant model of AD, presenting key features such as xerotic, pruritic skin, impaired barrier and water-retention functions, and Th2-dominant allergic inflammation. This model provides important insights into ceramide-dependent mechanisms in AD pathogenesis and offers a useful platform for therapeutic development.

本件に関する問合せ

(研究内容について)

責任著者：国立大学法人 宇都宮大学 バイオサイエンス教育研究センター 特任教授

芋川 玄爾

TEL:028-649-5527

FAX:028-649-8651

E-mail: imokawag@a.utsunomiya-u.ac.jp

(報道対応)

国立大学法人 宇都宮大学広報・渉外係

TEL:028-649-5201

FAX:028-649-5027

E-mail: kkouhou@a.utsunomiya-u.ac.jp