

# マルホ皮膚科セミナー

2010年11月25日放送

第109回日本皮膚科学会総会⑧

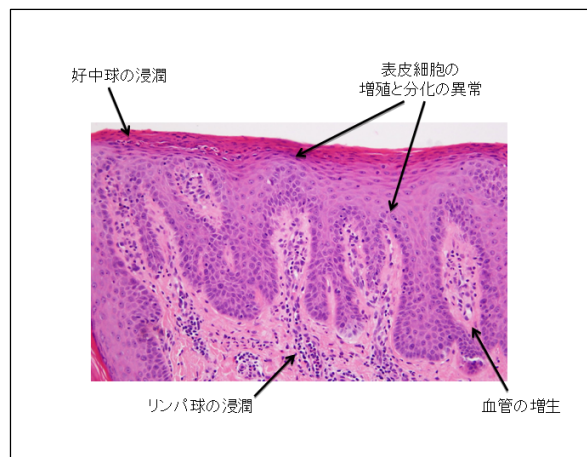
教育講演18「皮膚科研究の最前線」より

## 「乾癬の表皮細胞では何が起きているのか？」

信州大学大学院 皮膚科教授  
奥山 隆平

### はじめに

乾癬は慢性かつ難治性の炎症性角化症です。表皮細胞では過増殖や角化異常が生じます。また、リンパ球や好中球が表皮や真皮に浸潤し、さらに血管の増生も生じます。こういった乾癬で生じている異常の根本は未だ明らかではありません。しかし、その病態の解明が近年大変進みました。ここで、その知見の一端を御紹介したいと思います。



### Th17による表皮細胞の異常の発生

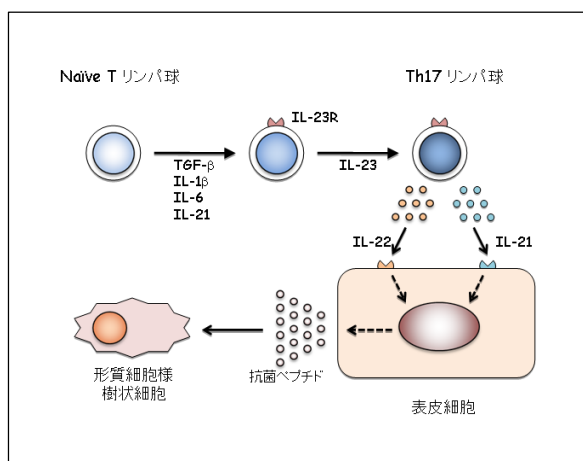
乾癬では、皮膚にある様々な細胞がその病態に関わっています。ここでは最初にリンパ球の面から話をはじめたいと思います。数年前まで、ヘルパーTリンパ球はTh1とTh2の2つに大別されていました。Th1はInterferon gを産生し細胞性免疫を支配し、Th2はInterleukin 4やInterleukin 13の産生を介し液性免疫を制御します。そして、乾癬で生じている炎症の主体は、Th1と捉えられてきました。

近年、Th1とTh2に加えてTh17という新しいヘルパーTリンパ球のサブタイプが存在することが明らかになってきました。Th17はIL-17を特異的に産生することからその名前が付けられました。未分化なTリンパ球にIL-23が作用することでTh17の分化は誘導されます。そして成熟したTh17は、IL-17の他、IL-21やIL-22といった特異的な

サイトカインを産生します。

Th17は通常、細胞性免疫を制御して細菌や真菌に対する防御に働いています。Tリンパ球の中でもこのTh17が、乾癬においてとりわけ重要な役割を果たしている細胞です。このことは、IL-23Bに対する中和抗体によってTh17の働きを抑制すると乾癬が軽快することから、動かし難い事実と思います。

では、Th17はどのようにして乾癬の炎症を引き起こすのでしょうか。この点については、Th17が分泌するIL-22というサイトカインに注目が集まっています。それは、動物実験ではありますが、乾癬の病態の形成にIL-22が必要であることが示されているからです。Th17から分泌されたIL-22は、表皮細胞に特異的に作用する因子です。IL-22が作用すると表皮細胞では、抗菌ペプチドの分泌が亢進します。また、詳細は省きますが、乾癬ではTh17が産生するIL-21の作用も重要であるという報告もなされています。



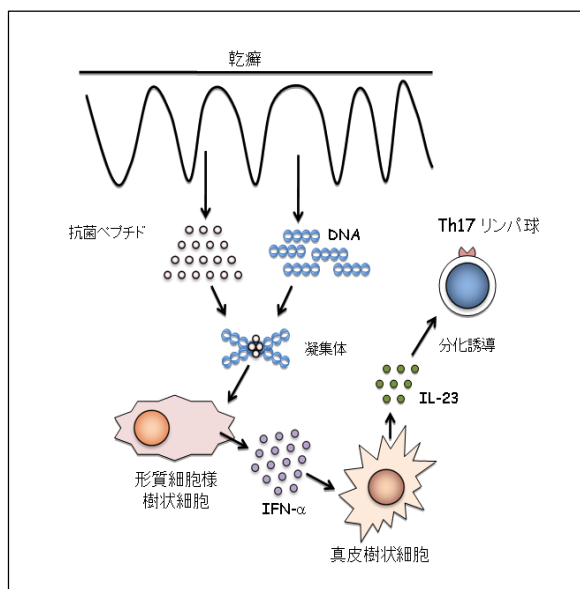
### 表皮細胞から過剰に分泌される抗菌ペプチドによる樹状細胞の活性化

さて、Th17から分泌されたIL-22は表皮細胞の抗菌ペプチド産生を刺激します。この抗菌ペプチドの過剰産生が、乾癬においてリンパ球と表皮細胞の間を繋ぐ重要な因子です。抗菌ペプチドとは生体が産生する低分子ペプチドで、細菌、ウイルス、真菌などの病原微生物の防御に働きます。皮膚ではb-defensin 2、b-defensin 3、Cathelicidinといった様々な抗菌ペプチドが、主に表皮細胞と好中球において産生されます。通常は産生される抗菌ペプチドの量はわずかです。病原微生物が侵入したり、また紫外線や化学薬品などの刺激が加わると、生体を防御するために抗菌ペプチドの産生が誘導されます。一方、乾癬では表皮細胞から、恒常的に抗菌ペプチドの発現が亢進しています。乾癬では角層機能が低下しているにもかかわらず、感染症があまり生じないのは産生の亢進した抗菌ペプチドに起因するものと思われます。

過剰な抗菌ペプチドは抗菌活性を上昇させる反面、炎症を引き起す負の作用を有しています。特にCathelicidinという抗菌ペプチドは、壊れた細胞の核から放出されたDNA断片と複合体を形成し、真皮にある形質細胞様樹状細胞を活性化させる働きがあります。その結果、形質細胞様樹状細胞からIFN-αが産生され、さらに真皮樹状細胞の活性化が引き起されます。IFN-αはウイルス性肝炎の治療などで使用されますが、IFN-αによって乾癬が生じるもしくは増悪するケースは多々あります。IFN-αが乾癬に深く関わる因子であることは従来より想定されていましたが、過剰産生な抗菌ペプチドによっ

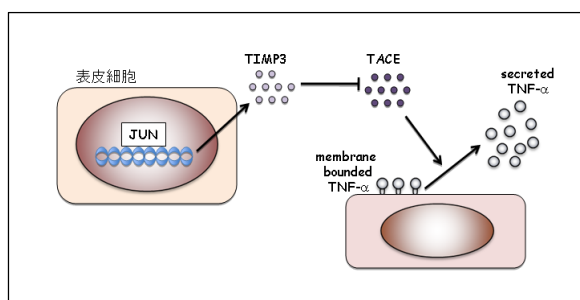
て刺激された形質細胞様樹状細胞から IFN- $\alpha$  は産生されていると思われます。形質細胞様樹状細胞の乾癬の病態において占める意味合いは大きいものと思われます。産生された IFN- $\alpha$  は真皮樹状細胞を活性化しますが、活性化された樹状細胞は、IL-12 や IL-23 を分泌することで Naïve T リンパ球を Th1 や Th17 へと分化を誘導します。

Th17 によって分泌された IL-22 は、表皮細胞に作用して抗菌ペプチドの産生を誘導することを先に述べました。さらに、過剰に産生された抗菌ペプチドは樹状細胞を刺激して Th17 の分化を誘導する側面が存在します。このようなことをあわせて考えると、表皮細胞、Th17、樹状細胞が互いに互いを刺激するループが形成されていると思われます。これらの細胞は、ポジティブフィードバックを掛け合っているのだとすると、乾癬の炎症が長期間継続することうまく合致するのではないかと思います。



### Jun ファミリーによる表皮での TNF- $\alpha$ 活性化

また、これまでお話した Th17 の産生するサイトカインや表皮細胞の分泌する抗菌ペプチドとは別に、JUN ファミリーという転写因子も乾癬との関連性が指摘されています。JUN は、細胞増殖やストレス応答、さらに癌化と非常に広範な作用を有する分子です。表皮細胞では JUN は TIMP-3 という分子の転写をプラスに制御していることが明らかになりました。TIMP-3 は、TNF- $\alpha$  が前駆体から活性型に変化する過程を抑えています。従って、表皮細胞で JUN の働きが低下すると、TIMP-3 の量が低下してしまいます。その結果、TIMP-3 は TNF- $\alpha$  に対してマイナスに作用するので、TIMP-3 の減少によって TNF- $\alpha$  はどんどん活性化してしまうようになります。その結果、乾癬の発症へとつながるようです。TNF- $\alpha$  は、先程触れた抗菌ペプチドの産生や Th17 といったリンパ球の活性化にも影響を有していると思われます。



乾癬に関わる研究の幾つかを紹介させていただきました。この分野の最近の進展は驚く程、急速です。Th17 の関与、表皮細胞の産生する抗菌活性を有するペプチドの関与

といったことを、10年前にクリアーに予想していた人は少数であったと思います。研究で明らかになってきた乾癬の病態に関わる因子は決して独立に乾癬を引き起すのではなく、1つの異常が次の異常を引き起し、さらに次の異常を引き起し、そして最終的にはじめの異常を引き起す、というような形でループが形成されているものと思われま。表皮の増殖分化の異常や炎症といった変化がループを形成しているため、いつまでも異常が続くという側面があると思われま。であれば、このループのどこかワンポイントで断ち切ることで、病態の継続を断ち切ることができる可能性が大きいと思われま。本邦でも最近認可された抗 TNF- $\alpha$  抗体が著効を示すのも、乾癬の異常のループの一点を断ち切るからでしょう。また先に紹介した IL-22 などに関しては、新しい治療ターゲットとして研究が進められています。乾癬の病態に関する新しい研究の展開は、近い将来新たな治療のターゲットの開発に結びついていくことを期待させてくれるものと思われま。