

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2012年5月3日放送

「第26回日本乾癬学会② 特別講演1

乾癬の病態：免疫細胞の異常から皮膚細胞への作用」

信州大学大学院 皮膚科

教授 奥山 隆平

## はじめに

乾癬は一度発症すると、治療抵抗性に皮疹が慢性的に出現する炎症性疾患です。最近、その病態の解明が急速に進んでいます。また、新しい治療薬も認可され、治療の幅も広がっています。今日は乾癬の病態に関して、免疫細胞の面から紹介をしたいと思います。最初に、乾癬の皮膚では樹状細胞が過剰に活性化していることを触れます。次に、樹状細胞によってヘルパー型Tリンパ球の1つであるTh17リンパ球の分化が誘導されることとお話しします。

## 樹状細胞の活性化

最初に、樹状細胞の活性化についてです。樹状細胞は、その名前の通り周囲に突起を伸ばした細胞です。自分を取り込んだ物質を細胞表面に提示して、他の免疫細胞に示す抗原提示細胞の1つです。特に樹状細胞は未分化なTリンパ球を活性化して、その分化の方向性を制御する働きがあります。つまり、特異的な抗原に反応するTリンパ球がTh1、Th2、Th17といった特定の方向に分化することを、樹状細胞が制御しているわけです。

乾癬では、多数の樹状細胞が皮膚に浸潤し、活性化しています。樹状細胞の中にもさまざまな細胞が存在しますが、とりわけplasmacytoid DCとTIP-DCという2種類の樹状細胞が中心的な働きを担っています(図1)。

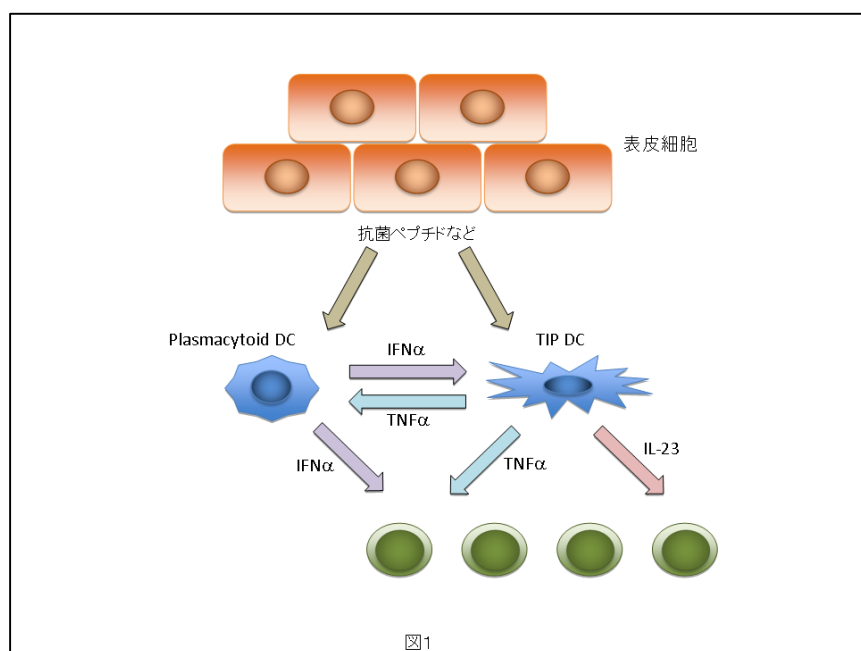
乾癬の皮膚で、樹状細胞の活性化の引き金を引くのは何か、という点に関しては不明な点が多々あります。1つには、乾癬の表皮細胞から多量の抗菌ペプチドが分泌されていますが、この抗菌ペプチドが樹状細胞の活性化に関わることが知られています。

さて、活性化された樹状細胞の中で、plasmacytoid DCはIFN $\alpha$ を産生します<sup>1</sup>。産

生された  $IFN\alpha$  は TIP-DC を活性化します。一方、TIP-DC は  $TNF\alpha$  を産生し<sup>2</sup>、産生された  $TNF\alpha$  は、さまざまな免疫細胞を活性化しますが、plasmacytoid DC も活性化します。 $IFN\alpha$  と  $TNF\alpha$  を介して、2種類の樹状細胞がお互いに活性もし合うこととなります。お互いに活性しあうことで活性化がおさまらずに継続するのではないかと思います。

活性化した TIP-DC は  $TNF\alpha$  を産生すると申しましたが、も

う一つ重要なサイトカインとして  $IL-23$  を産生します。なぜ  $IL-23$  が重要であるかというと、 $IL-23$  は未分化な T リンパ球に作用して、Th17 リンパ球への分化を誘導するからです。乾癬の皮膚において活性化した TIP-DC は  $IL-23$  を介して、T リンパ球の分化を Th17 優位に傾けるよう作用します。



### Th17 細胞の活性化

先程からたびたび述べている Th17 リンパ球とは、どのような T リンパ球でしょうか。ヘルパー型 T リンパ球は大きく Th1、Th2、Th17 に分類されます。各々特徴的なサイトカインを産生します。Th1 リンパ球は  $IFN\gamma$  や  $Lymphotoxin\alpha$  を産生して、細胞性免疫を司っています。Th2 リンパ球は  $IL-4$  や  $IL-5$  や  $IL-13$  を産生して、液性免疫を司り、またアレルギーに関与しています。それに対して Th17 リンパ球は  $IL-17$  や  $IL-22$  を産生して、細菌や真菌に対する細胞性免疫を担っています。なお、乾癬では治療のため長期間外用ステロイド剤を使用しますが、比較的感染症は生じません。これは、乾癬の皮膚で Th17 リンパ球が過剰に働いているためと思われます。

乾癬の皮膚で樹状細胞に誘導された Th17 リンパ球は、主に  $IL-17$  と  $IL-22$  の2つのサイトカインを産生して炎症を引き起こします (図2)。この2つのサイトカインは全く性質の異なる因子です。お互いに異なる働きを担っています<sup>3</sup>。 $IL-17$  は  $IL-17$  ファミリーに属し、 $NF-\kappa B$  や  $AP-1$  といった炎症に深く関わる分子を活性化します。 $IL-17$  レセプターは好中球、単球、T リンパ球などの免疫細胞や表皮細胞に発現し、これらの細胞を活性化して炎症性のサイトカインやケモカインの産生や抗菌ペプチドの産生を誘導します。つまり、 $IL-17$  は乾癬の炎症の面に深く関わっているサイトカインです。一方、 $IL-22$  は  $IL-10$  ファミリーに属し、 $STAT3$  を活性化します。 $IL-22$  レセプターは

好中球、単球、T リンパ球などの免疫細胞には発現していません。表皮細胞などの上皮細胞に特異的に発現しているため、その作用も表皮細胞を介するものになります。IL-22は表皮細胞に作用して、表皮の肥厚を誘導します。IL-22は乾癬の表皮肥厚を引き起しているものと考えられます。

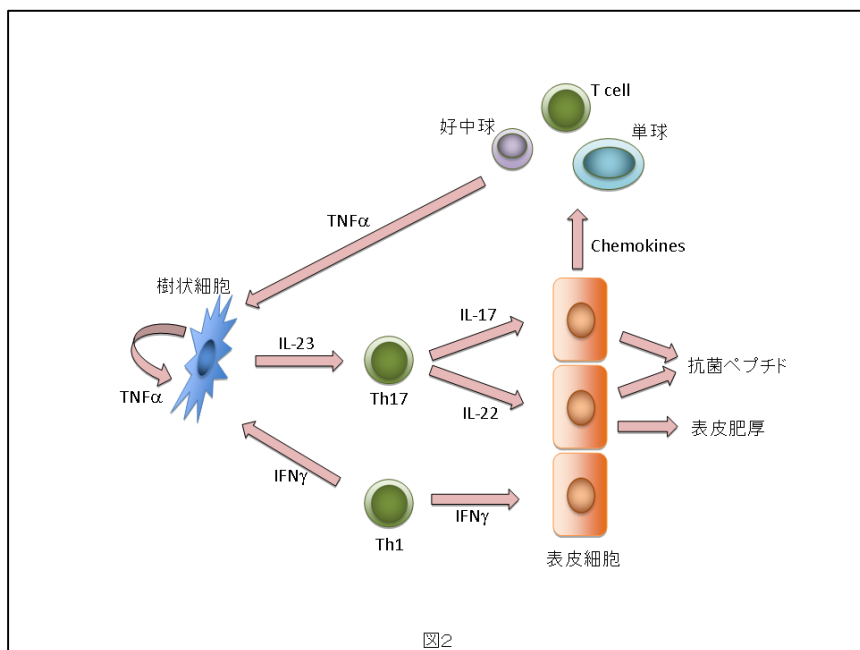
### 乾癬の治療の面から

乾癬の病態の解析と乾癬の治療法の開発は非常に関連が深く

一体のものです。乾癬の病態の解析で明らかになってきた重要な分子を制御することで、乾癬の治療が実現する可能性が開かれます。乾癬で生じている異常をすべて是正しないと乾癬が軽減しないわけではないでしょう。病態において重要なステップであれば、その部分の是正で、症状の改善をはかることが可能となるでしょう。

近年、乾癬の治療薬として複数の生物製剤の使用が可能となりました。その1つであるインフリキシマブを投与した際の病態の変化を解析した仕事が報告されています<sup>4</sup>。インフリキシマブはTNF $\alpha$ を抑制する中和抗体です。インフリキシマブを乾癬に投与すると皮膚に浸潤していた樹状細胞、Tリンパ球ともに減少します。この際、樹状細胞からIL-23の産生が減少し、Th17リンパ球の誘導が阻害されます。Th17リンパ球の阻害に伴って乾癬も軽快するので、乾癬の根幹にTNF $\alpha$ —樹状細胞—IL-23—Th17リンパ球という軸が極めて重要であることは明らかです。一方、従来より乾癬の炎症にはTh1リンパ球が深く関わっていると指摘されてきました。Th1リンパ球は樹状細胞から産生されるIL-12によって分化が誘導されます。インフリキシマブを投与して乾癬の病変が軽快する際、樹状細胞から産生されるIL-12の量は減少せず、Th1リンパ球の活性も変わらないことが示されています。Th1リンパ球の活性が維持されても乾癬は軽快するので、Th1リンパ球の過剰な活性化は乾癬の根幹ではないのかもしれませんが。

現在、乾癬のさまざまな治療薬の開発が行われています<sup>5</sup>。理想的な治療薬は副作用が少なく、乾癬をしっかりと抑える薬剤です。従って、乾癬の病態の根幹で、かつ特異的に異常なポイントをターゲットとした薬剤が望ましいと思われます。Th17リンパ球が乾癬において重要な細胞であることは明らかです。では、Th17リンパ球が産生するIL-17とIL-22という2つのサイトカインは、いずれがより重要なのでしょうか？いずれのサイトカインが乾癬の根幹をなしているのか、という問題は治療薬の開発に深く関



わる課題です。特異的な中和抗体を用いて、IL-17 と IL-22 のいずれを抑えると乾癬がより軽快するかという研究は、現在海外で進められています。結果の発表が待たれます。

## おわりに

乾癬に対する基礎研究の成果が近年、臨床の場に生かされてきています。治療手段が増えることで、乾癬の診療もより充実してくるはずですが、一方、新しい治療薬でも十分な効果が得られない症例も少なくありません。個人差があるのは、乾癬が多因子疾患であることを反映しているためでしょう。ある部分を是正しても、他の経路を介して補正がはかられてしまうのかもしれませんが、また、異なる部分がより重要であるのかもしれませんが、乾癬の病態をより深く解析し、根幹をなす新たな重要ポイントを明らかにしていくことを通じて、乾癬の治療はこれから、さらに充実していくことが期待されます。

## 文献

- 1 Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A et al: Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 202: 135-143, 2005
- 2 Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ et al: Identification of TNF-related apoptosis-inducing ligand and other molecules that distinguish inflammatory from resident dendritic cells in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 125: 1261-1268, 2010
- 3 Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E et al: Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 159: 1092-1102 2008
- 4 Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P et al: Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 204: 3183-3194 2007
- 5 Garber K: Psoriasis: from bed to bench and back. *Nat Biotechnol* 29: 563-566 2011

## 図の説明

図1 乾癬での樹状細胞の活性化

図2 乾癬の病態