

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

2017年5月18日放送

「第80回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ①

会長講演 皮膚科学の研究：30年前と今」

浜松医科大学 皮膚科
教授 戸倉 新樹

はじめに

第80回日本皮膚科学会東部支部学術大会を、浜松市で浜松医科大学皮膚科学教室が担当させて頂きました。時は2016年10月29-30日です。学会場は、浜松駅に隣接する浜松コンベンションセンターとオークラ浜松アクトシティホテルでした。浜松医大が担当する東部支部学術大会は、初代教授 山田瑞穂先生、二代目教授 瀧川雅浩先生の時にも開催されておりますので、今回は3回目でした。

デルマトオーケストラ

テーマは「デルマトオーケストラ：Dermato-Orchestra」としました。恒日頃から皮膚科学教室を結集させ、巧みに組織化するというを考えていますが、それを表す造語です。「orchestrate」は巧く結集させるという意味なのですが、時には狡猾に組織化するという意味でも使われるようです。私たちが普段行っていることは、皮膚科あるいは皮膚科学に関する診療、皮膚科学研究、地域での医療連携、国際的な交流、専門医教育等々について、如何に orchestrate するかということのような気がします。それでこのようなテーマを思い付きました。

しかし、もう一つ大きな意味があります。学術大会の文化活動の一つとして、皮膚科医を主とするオーケストラ演奏を行うことにしました。音楽好きの私は、デルマトオーケストラのようなことをやりたいと以前から考えていたのですが、今回、この企画にとっ

てちょうど良い規模の学会を浜松で主催させて頂くことになり、実現させました。浜松は音楽の町、楽器の町でありますので、良い環境です。さらに学会に合わせてアクトシティ大ホールも借りることができ、最高の舞台を得ました(図1)。北海道から鹿児島まで、全国の皮膚科医が集まって下さいました。

メインの曲は私が大好きなシューベルトの交響曲第5番を選びました。美しい独特の旋律、そして景色がぱっと変わる転調が、我々を別世界に誘ってくれる曲です。

皮膚リンフォーマ

すっかり皮膚科の話ではなく、デルマトオーケストラの話に夢中になってしまいました。急いで舵を皮膚科に切ります。

浜松医大皮膚科は皮膚リンフォーマの臨床・研究を行って来ました(図2)。皮膚リンフォーマについて米国 Yale 大学の Richard Edelson 教授にご参加いただき、特別講演とシンポジウムを行いました。Edelson 教授は Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL) という言葉を用いた最初の研究者であり、一環して CTCL の基礎的および臨床的研究を行ってこられました。CTCL を提唱する総説を発表したのは 1980 年ですので¹⁾、それから 36 年経っていることになります。特に extracorporeal photochemotherapy (ECP, フォトフェレーシス) という体外循環 PUVA 療法を考案し、腫瘍免疫機構の増強という観点からそのメカニズムを研究してこられました(図3)。その最初の論文発表からも 29 年経ちます²⁾。ECP は欧米では多くの CTCL 患者や臓器移植後の GVHD 患者に対して使われていますが、残念ながら日本では承認に至っていません。

Edelson 教授の講演に引き続いてのシンポ

図1 デルマトオーケストラ



図2.浜松医大皮膚科学 臨床・研究分野の流れ

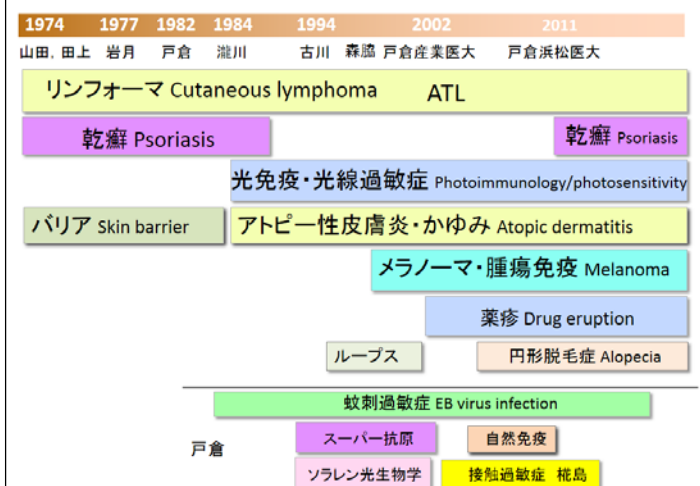
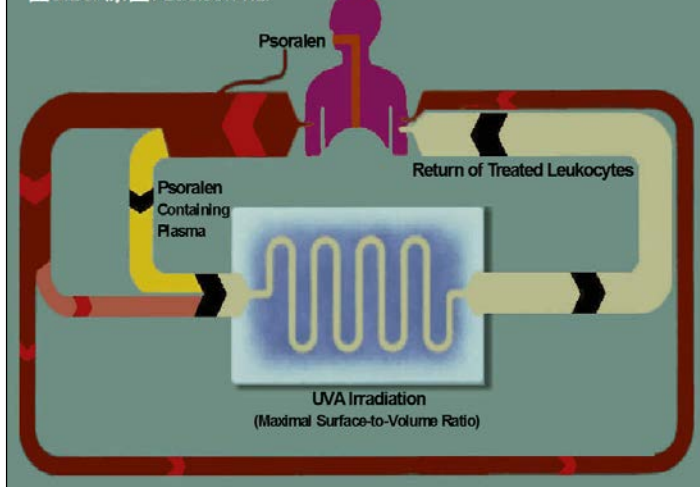


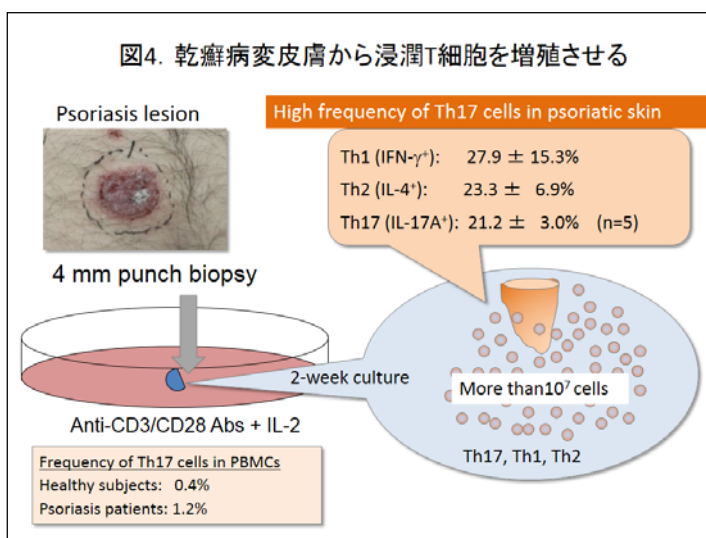
図3.ECP原画. Edelson RL.



ジウム「皮膚 T 細胞リンパ腫とその周辺」では、免疫の場としての皮膚 (iSALT) を舞台に、CTCL がある種の T 細胞レパトア集団として生起することが発表されました。また成人 T 細胞白血病 (ATL) での樹状細胞を介した HTLV-1 伝播様式について紹介され、続いて HDAC 阻害薬や抗 CCR4 抗体の治療効果の裏付けと副反応についての発表が続きました。因みに、Edelson 教授が来日された機会を利用して Yale Reunion を学会に先んじて催し、日本から Yale 大学に留学された先生方にお集り頂いたことを申し添えておきたいと思えます。

乾癬

学会会期中の 10 月 29 日はちょうど世界乾癬デーに当たっていました。従いまして、学術プログラムとして乾癬に関するシンポジウムを企画しました。浜松医大にとっても歴史的に乾癬の臨床研究を推進してきました。30 数年前には、田上八朗先生、岩月啓氏先生が、乾癬病態における好中球について研究されておられました。現在、浜松医大の乾癬研究は T 細胞に移っており、とくに生物学的製剤やビタミン D3 外用剤 (合剤) の皮膚浸潤 T 細胞に対する治療効果を調べています³⁾ (図 4)。また学術セッションだけではなく、日本乾癬患者連合会による患者会も催して頂きました。



メラノーマ

メラノーマの治療は、近年、免疫療法を中心に大きく進展しています。浜松医大でも瀧川教授時代に、経皮ペプチド免疫療法を提案し、実際に患者に行って来ました⁴⁾。腫瘍免疫が理論展開のみならず効く治療へと結実したのは、抗 PD-1 抗体や抗 CTLA-4 抗体の登場によります。しかしその前からメラノーマ腫瘍抗原を利用した治療については、さまざまな取り組みがありました。最近では、腫瘍細胞と細胞傷害性 T 細胞を繋ぐ共刺激分子にはいくつもの組み合わせがみつかっており、臨床応用される可能性を秘めています。また、BRAF 阻害薬や MEK 阻害薬も含め、こうした薬剤をどのような順序で、どのような期間を空けて投与するかは必ずしも判然としていません。また医療経済的に併用療法をどうするかという大きな問題もあります。

皮膚バリア異常とアトピー性皮膚炎

皮膚バリアの構造と機能は、10年前のアトピー性皮膚炎患者での高頻度のフィラグリ
ン遺伝子変異の発見以来、大きな進歩を遂げ
ました。角層バリアやタイトジャンクション
バリアに関する知見は目覚ましいものがあ
ります。それをどう解釈し、どのように日常
マネージメントとして臨床に応用して行く
かの問いに答えるシンポジウムを行いました。
角層バリアの破綻は、食物アレルギーなど
他のアレルギーも誘導します。皮膚以外の
アレルギーにおける経皮感作の存在は周知
の事実となっています。浜松医大では、最近、
角層抽出物のプロテオーム解析を利用して、
新たな注目物質をピックアップしています⁵⁾
(図5)。

図5. テープストリッピングにより採取した角層のプロテオーム解析



1. 炎症関連物質
2. 角層バリア構造蛋白
3. 角層バリア関連酵素
4. 抗菌ペプチド
5. 汗関連物質

薬疹

日皮会東部支部企画研修講習会のテーマとして薬疹の講演会を行いました。薬疹に関
わる最近の話題は、薬疹発症に与える遺伝子多型の影響、重症型薬疹のバイオマーカー、
Th17細胞などT細胞ポピュレーションと薬疹、薬剤反応性角化細胞、膿疱性乾癬とAGEP、
など多岐に亘ります。これらにつき話題提供され、若い聴講者は薬疹について開眼した
ことと思います。一方では、薬疹は登録システムが重要な課題となっており、これについ
ても会期中に議論されました。

脱毛症

脱毛症の診療は、乏毛症の遺伝子変異がかなりの部分明らかにされ、大きな進展を遂
げました。一方では円形脱毛症をはじめとする後天性脱毛の臨床的対処は、日常診療に
おいて現在も大きなウエイトを占めています。こうした疾患の病態解明は治療に繋がる
可能性が大です。円形脱毛症の病態に登場する細胞や分子は多く、形質細胞様樹状細胞
も我々の研究によって初期の病態に関わることが提唱されています。

制御性B細胞 (regulatory B cell: Breg)

制御性T細胞 (Treg) については非常に多くの知見が得られ、T細胞の亜群としての地
位が確立されて久しく、また皮膚科的にもそれぞれリンフォーマやメラノーマに用いら
れる抗CCR4抗体や抗CTLA-4抗体の作用のかなりの部分がTreg阻害による腫瘍免疫の亢
進であることがわかり、治療応用されています。Tregと並んで免疫抑制リンパ球として

Breg の存在も提唱され、皮膚疾患についても病態に関わることが提唱されています。

コリン性蕁麻疹

蕁麻疹の中で特異な位置を占めるこの型は、皮膚科医にとって大きな興味の対象であり、また治療法が確立していないだけに、尽力すべき疾患です。また発汗低下を伴う減汗性コリン性蕁麻疹と後天性特発性全身性無汗症（AIGA）の関係は同一疾患のフェノタイプの差異として捕えられるようになり、さらにAIGAが指定難病となり話題性があります。

IgG4 関連疾患

自己免疫性膵炎とミクリッツ病に端を発する IgG4 関連疾患は、我が国で確立された疾患概念です。皮膚科領域でも IgG4 関連疾患の皮膚病変は多くの報告をみるようになり、IgG4 関連皮膚疾患と呼称されています。私たちは IgG4 関連皮膚疾患を 7 つの型に分けることを提唱していますが⁶⁾ (表 1)、オリジナルの IgG4 関連疾患と同様に、明確な定義や鑑別疾患や周辺疾患との異同は議論があるところです。とくに IgG4 関連疾患と多中心性キャスルマン病の関連は、同じ疾患スペクトラム上にあることを示唆する症例も少なくありません。本ミニシンポジウムでは他科領域の専門家と症例をもとにして議論することで有意義な意見交換ができました。

皮疹型	皮疹形成機序	原・続発疹
1. 皮膚形質細胞増多症	形質細胞による腫瘍形成と炎症	原
2. 偽リンパ腫・ALHE	形質細胞による腫瘍形成と炎症	原
3. ミクリッツ病	形質細胞による腫瘍形成と炎症・線維化	原
4. 乾癬様皮疹	乾癬形成機序の促進?	続
5. 非特異的斑丘疹・局面	非特異的炎症の促進?	続
6. 高γグロブリン血症性紫斑	γ-gI による白血球破碎性血管炎	続
7. 虚血性指趾	炎症・線維化による血管の障害	続

おわりに

最後に今回の学会を無事に終えることができ、伊藤泰介事務局長はじめとする教室員、ご支援頂いた同門会（木公会）会員、完璧なアレンジをして下さった日皮会学会チームの皆様、演者の方々、その他ご参加頂いた皆様、そしてデルマトオーケストラのメンバーに深謝致します。

文献

- 1) Edelson RL: Cutaneous T cell lymphoma: mycosis fungoides, Sézary syndrome, and other variants. J Am Acad Dermatol 1980; 2: 89-106.
- 2) Edelson R et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. N Engl J Med 1987; 316: 297-303.
- 3) Fujiyama T et al. Topical application of a vitamin D3 analogue and

corticosteroid to psoriasis plaques decreases skin infiltration of TH17 cells and their ex vivo expansion.

J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 517-528.

4) Yagi H et al. Induction of therapeutically relevant cytotoxic T lymphocytes in humans by percutaneous peptide immunization. Cancer Res 2006; 66: 10136-10144.

5) Sakabe J et al. Proteome analysis of stratum corneum from atopic dermatitis patients by hybrid quadrupole-orbitrap mass spectrometer. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 957-60.

6) Tokura Y et al. IgG4-related skin disease. Br J Dermatol 2014; 171: 959-967.