

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本皮膚科学会雑誌 (2007.12) 117巻13号:2362-2363.

乾癬、最近の話題 乾癬の病態 表皮細胞

飯塚一、高橋英俊、本間大、山本明美

乾癬の病態：表皮細胞

飯塚 一、高橋英俊、本間 大、山本明美（旭川医科大学皮膚科）

1. はじめに

乾癬表皮においては、正常の30倍にもおよぶ増殖亢進と、約1/7の交代時間の短縮が認められる。これは、全体として「創傷なき創傷治癒」と表現され、乾癬では、創傷でみられるような表皮欠損面がないにもかかわらず、表皮は創傷治癒過程にあるかのようにふるまう。この結果、現れる乾癬の組織構築は極めて特徴的なもので乾癬様組織構築とよばれる^{1,2)}。

2. 接着による表皮の3次元形態形成と anoikis

表皮において基底細胞と真皮マトリックスとの接着にはインテグリンやBPA G2などが、表皮細胞同士の接着には、デスモソームを含めたカドヘリン系が関与する。表皮の基底細胞層には幹細胞、TA (transient amplifying) 細胞、および分化細胞が存在するが、真皮に対する粘着性は大きく異なる。幹細胞は最も粘着性が強く TA 細胞は、粘着性は2番目に強い。インテグリンを介する細胞外マトリックスとの接着は上皮細胞において生存の条件になっており、マトリックスから引き離された細胞は急速に死にいたる。これを anoikis とよぶ。

3. 乾癬組織構築の形成：自己組織化によるリモデリング

インテグリンを介する粘着により規定された基底細胞層において、増殖が亢進すると基底細胞層の細胞密度が上昇する。この過程で、まず最も接着の弱い分化細胞が上方へ押し出される。ついで TA 細胞が領域を拡げる形で褶曲構造を形成するが、細胞密度がある限度を越えると TA 細胞も上方へ押し出される。細胞密度の上昇は、乾癬における増殖の亢進によるもので、基底層領域の拡大は、それに付随する真皮の伸展にほかならず、強く引き延ばされた真皮乳頭が収縮する力が基底細胞層に対する強い圧として働く。この結果、本来、基底細胞層にとどまるべき TA 細胞が強制的に上方に移動させられ、マトリックスとの接着を失った TA 細胞は anoikis により急速に角化する。乾癬においては増殖亢進とそれともなう増殖プールの密度の増大が、結果的に急速な細胞死のシグナルになっている。急速な細胞死は、個々の細胞にとっては急速な角化にほかならず、全体として表皮交代時間の大幅な短縮を引き起こす。

4. 乾癬における角化異常

増殖の亢進した乾癬においては角化異常がみられる。通常、増殖と分化は相反する現象として捉えられ、乾癬におけるケラトヒアリン顆粒の消失は、増殖亢進に伴う抑制された分化の表現とみなされる。一方、乾癬では、角化マーカーの亢進もしばしば認める。Involucrin を代表として、乾癬では亢進している角化マーカーの方が実は多い。これらをマーカーにすると、乾癬では、むしろ角化は亢進していることになってしまう⁵⁾。幹細胞-TA 細胞の概念に従うと、分裂した表皮細胞は最終的に分化(角化)していくため、表皮細胞においては、増殖が長期的には分化の起点になっている。いいかえると表皮細胞においては増殖と

分化は同一方向をむいた現象であり、乾癬も創傷治癒表皮も、この2つが極端に加速された状態と捉えることができる。

5. 角化の切断

表皮細胞において角化マーカーの発現は厳密に制御されている。たとえば involucrin、profilaggrin, loricrin はこの順番に下から発現し、秩序だった角化が得られる。一方、乾癬のように anoikis に伴う加速された細胞死が起こると、遅い角化マーカーは、発現の前に細胞死が起こり欠落してしまう。いいかえると、遅発性の loricrin, profilaggrin といったマーカーは、乾癬においては発現が間にあわないため見かけ上、分化の抑制として表現される²⁾。乾癬においては、加速された細胞死に伴う強制的な角化の切断が起こっており、これにより loricrin, profilaggrin といったマーカーが欠失する。

6. 表皮細胞の増殖亢進シグナル

乾癬における表皮細胞の増殖亢進シグナルとして従来から EGF 受容体経路が注目されている。乾癬表皮においては EGF 受容体も、TGF- α を含めたそのリガンドも、発現が亢進している。EGF 受容体を活性化するリガンドは多数知られており、これらは相互に表皮細胞に働き、各々の誘導、分泌をもたらす。EGF 受容体は ras, ERK その他の MAP kinase を介して増殖亢進に働き、また分化を制御する³⁾。同じく ras-PI3 kinase, Akt を介して anti-apoptotic にも働く。近年、乾癬の病態に STAT3 の関与が注目されているが⁴⁾、STAT3 は EGF 受容体の下流にも存在するため、EGF 受容体の活性化が STAT3 を介して細胞遊走に働くと考えると、増殖、分化、anti-apoptotic 分子の発現、細胞遊走の亢進といった乾癬の基本的な病態が EGF 受容体の活性化で説明可能となる。

7. T細胞、樹状細胞を含めた免疫担当細胞の関与

乾癬の病態形成には T細胞や樹状細胞の関与が想定されている⁵⁾。これらの細胞は各種炎症性サイトカインを分泌することにより、表皮細胞に働き、増殖亢進を引き起こす。乾癬におけるシクロスポリンの有効性、抗 TNF- α 製剤の有効性は、この仮説を支持するものである。さらに近年 TNF- α 産生樹状細胞が IL-23 を産生し、これが Th17 を介して IL-22 による表皮細胞増殖亢進を引き起こすという仮説が注目されている。表皮細胞の増殖亢進と乾癬様組織構築の関係が明らかになった現在、免疫担当細胞も含めた増殖シグナルの解明は、乾癬の病態理解のために極めて重要な課題である。

文献

- 1) Iizuka H, Ishida-Yamamoto A, Honda H: Epidermal remodelling in psoriasis. *Br J Dermatol* 135: 433-438, 1996
- 2) Iizuka H, Takahashi H, Honma M, Ishida-Yamamoto A: Unique keratinization process in psoriasis: late differentiation markers are abolished because of the premature cell death. *J Dermatol* 31: 271-276, 2004
- 3) Takahashi H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Namikawa K, Kiyama H, Iizuka H: Expression of human cystatin A by keratinocytes is positively regulated via the

Ras/MEKK1/MKK7/JNK signal transduction pathway but negatively regulated via the Ras/Raf1/MEK1/ERK pathway. *J Biol Chem* 276: 36632–36638, 2001

4) Sano S, Chan KS, Carbajal S et al: STAT3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nature Med* 11: 43–49, 2005

5) Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 445: 866–873, 2007