

AMCoR

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

皮膚科の臨床 (1991.07) 33巻8号:1015～1023.

日常診療における治りにくい皮膚病
尋常性乾癬
病態生理:phospholipase A2活性の上昇からみた乾癬

飯塚一

II. 尋常性乾癬

A. 病態生理：phospholipase A₂ 活性の上昇からみた乾癬

飯塚 一*

I. はじめに

乾癬表皮においては、表皮細胞の増殖亢進と好中球の浸潤が認められ特徴的な病理組織像を形づくっている。

乾癬の皮疹はどこにでも生じうる。また、乾癬患者においては軽度の物理的な刺激により、一見、正常な皮膚が病変をつくってくる。Köbner 現象として知られる、このような反応は正常人では決しておこらない。

このことから、乾癬においては一見、正常にみえる無疹部にこそ問題があるという考え方が生じてくる¹⁾。つまり、乾癬患者において皮疹部とは最終的な病変の表現型ではあるものの、無疹部も実はマスクされた病変部であるという考え方である。したがって、この概念では乾癬無疹部とは、いわば乾癬準備状態とでもいうべきものとなり、正常表皮とは異なった何かがあるに違いないという発想になる。

そこで無疹部の異常を捜していくわけであるが、正常表皮と比べ異常所見は決して多くないことに気付く。

本稿でふれる phospholipase A₂ (PLA₂) 活性の上昇は、乾癬無疹部における異常として確立された数少ない例外の1つである²⁾⁻⁴⁾。PLA₂ 活性の上昇はアラキドン酸カスケードと連動しているため、炎症としての乾癬の病態を考えるうえで極めて重要である。本稿では、この PLA₂ 活性の上昇を手がかりに乾癬をみてみよう。

II. 表皮における phospholipase A₂

phospholipase とは、膜の主要構成成分であるグリセロリン脂質を種々の部位で切断する酵素の総称

* Hajime IIZUKA, 旭川医科大学, 皮膚科学教室, 教授
[別刷請求先] 飯塚 一: 旭川医科大学皮膚科
(〒078 旭川市西神楽4線5-3-11)

略 語

PLA₂: phospholipase A₂
PC: phosphatidylcholine
PE: phosphatidylethanolamine
PI: phosphatidylinositol
PS: phosphatidylserine
LT: leukotriene
HETE: hydroxyeicosateranoic acid
PKC: protein kinase C
IP₃: inositol-1, 4, 5-trisphosphate
DAG: diacylglycerol
PLC: phospholipase C
PLAP: phospholipase A₂ activating protein
G 蛋白質: guanine nucleotide binding protein
TPA: tetradecanoyl phorbol acetate
TGF- α : transforming growth factor- α
PI kinase: phosphatidylinositol kinase
mTGase: membrane-associated transglutaminase

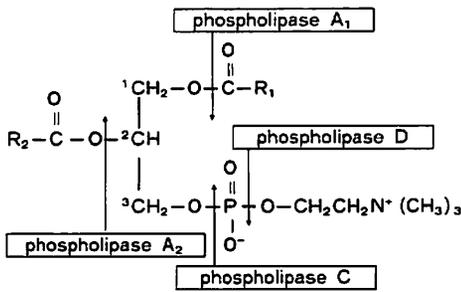
Side Memo

表皮の phospholipase A₂

表皮の PLA₂ は最低2種類あることが知られている(第1表)。いずれも Ca⁺ に依存性であるが、その性状はかなり異なっている。表では便宜上 I, IIとしてまとめてあるが、Iが通常いわれる PLA₂ であり、IIは最近 Mier のグループにより報告されたものである¹²⁾。前者は至適 pH がアルカリ側にあり、膜に存在するリン脂質を基質として細胞内で働く。後者は lamellar granule に存在するものと考えられており、表皮上層において細胞外に分泌され、角化の最終段階のリン脂質の分解に関与するものと考えられている。

アラキドン酸カスケードに関係するのは前者に相当する酵素で、乾癬の無疹部、皮疹部で上昇しているのはこのタイプのものである。一方、IIに相当する酵素は、乾癬皮疹部ではむしろ低下している¹²⁾。

Iのタイプの PLA₂ はステロイドにより抑制がかかるといわれている。通常、リポコルチンを介しての抑制作用と考えられているが、ステロイドそのものによる直接阻害の報告もある。



1. phospholipase A₂
2. phospholipase C → DAG lipase
3. phospholipase C → DAG kinase → PA-PLA₂

第1図 phospholipase とその切断部位

生体膜の主要成分であるグリセロリン脂質 (図は phosphatidylcholine を示す) を切断する酵素として 4 種類の phospholipase が知られている。アラキドン酸などの不飽和脂肪酸は、原則としてグリセロール 2 位の炭素とエステル結合している。したがってアラキドン酸の遊離は、1) PLA₂ によってもおこるし、2) PLC により産生された diacylglycerol (DAG) に DAG lipase が働いてもおこる。また細胞によっては DAG kinase により phosphatidic acid (PA) が産生され、それに特異的な PLA₂ が働いてもひきおこされる。なお、PLA₂ は 1-alkyl 型のコリンリン脂質にも働くため、PAF-acether の合成の過程でもアラキドン酸遊離はひきおこされることになる⁷⁾。

である (第 1 図)。このうちグリセロール骨格の 2 位の脂肪酸とのエステル結合を切る酵素を PLA₂ とよぶ。2 重結合を有する不飽和脂肪酸は通常この位置に存在するため、PLA₂ は不飽和脂肪酸を切り出してくる酵素として位置づけられる。2 重結合を 4 つ持つアラキドン酸がその代表で、PLA₂ はアラキドン酸をかなりの確率で切り出す。

アラキドン酸は、次いで数多くの生理活性物質に変換されその作用をあらわす。これらは総称してエイコサノイドとよばれる。第 2 図にその主な代謝経路を示すが、ちょうどアラキドン酸を源流とする細かく枝分かれした滝のようにみえるためアラキドン酸カスケードと呼ばれる。カスケードの下流には、ロイコトリエン、プロスタグランジンをはじめとする数多くの生理活性物質が存在しており、炎症反応の強力なメディエーターとして働く⁵⁾⁻⁷⁾。

アラキドン酸カスケードにおいて PLA₂ はちょうど元栓の蛇口に相当する酵素として位置づけられる (第 2 図)。したがって、PLA₂ 活性は一般にア

ラキドン酸カスケードの律速段階として働く⁵⁾。

表皮における PLA₂ の基質として phosphatidylcholine (PC) は問題なく認められているが、phosphatidylethanolamine (PE), phosphatidylinositol (PI) については意見が一致していない⁸⁾⁻¹¹⁾。実は、PLA₂ にはいろいろな種類があり基質も異なっているらしい。これに関連して、表皮にはアラキドン酸カスケードと全く異なる機能を持つ PLA₂ が存在することが知られている (サイドメモ参照)¹²⁾。

なお、アラキドン酸の切り出しそのものは PLA₂ に限られたものではない (第 1 図)。イノシトールリン脂質 (PI) を起点とし、phospholipase C (PLC) を介する経路も、このタイプのリン脂質のアラキドン酸含量が多いため、アラキドン酸源としては無視できない。しかしながら、PI の全リン脂質に占める割合が相対的に小さいため、最終的には PC (あるいは PE) を起点とし PLA₂ を介する経路が主なものとなる。

III. 乾癬表皮における PLA₂ 活性の上昇

乾癬表皮では皮疹部、無疹部を通じて PLA₂ 活性の上昇が認められる²⁾⁻⁴⁾ (第 2 表)。皮疹部よりも無疹部の方がむしろ活性は高い。通常、乾癬における酵素活性の変動が皮疹部において認められ、無疹部は正常表皮と類似の反応性を示すことからすると、PLA₂ 活性の上昇はかなり特異な所見である。すなわち乾癬患者の特に無疹部は、アラキドン酸カスケードの蛇口がゆるんだ状態と形容することができる。

アラキドン酸カスケードは大きくシクロオキシゲナーゼ系とリポキシゲナーゼ系に分けられる (第 2 図)。乾癬においては PLA₂ 活性の上昇と連動してアラキドン酸カスケードの亢進が認められるが、なかでもリポキシゲナーゼ系が優位になっており、シクロオキシゲナーゼ系の亢進は相対的に小さく抑えられている¹³⁾。この理由として、シクロオキシゲナーゼに対する内因性の inhibitor の関与が示唆されている。臨床的には Woronoff ring¹⁴⁾ がその表現型といわれるが¹⁴⁾、この inhibitor の実体はまだよくわかっていない。

リポキシゲナーゼ系の中では、12-HETE への流

第 2 表 乾癬表皮における異常

	皮疹部	無疹部	文献
phospholipase A ₂	↑	↑	2, 3, 4
phospholipase C	↑	→	4, 26
PI kinase	↑	→	66
diacylglycerol	↑	→	26
protein kinase C	↓	↓	49
12 lipoxxygenase*	?	↑	67
5 lipoxxygenase*	↑	↑	68
LTB ₄ **	↑	↗	6, 16
12 HETE**	↑	↗	6, 15, 16
15 HETE**	↑	↗	16
β-adrenergic response	↓	→	44, 50
forskolin response	↑	→	69
cAMP phosphodiesterase	↑	→	69
mTGase	↑	→	70
calmodulin	↑	↗	71
Csa & Csa	↑	→	72
plasminogen activator	↑	→	73
ornithine decarboxylase	↑	↗?	74

正常表皮との比較を示す。

無疹部において皮疹部に匹敵する異常を示すものは極めて少ないことがわかる。

* 5 lipoxxygenase, 12 lipoxxygenase については酵素活性は厳密なものとは言い難い。

** アラキドン酸については皮疹部>無疹部だが¹⁵⁾、正常表皮との比較がない。

れと LTB₄ への流れが主なものと考えられている。これらはいずれも好中球に対する遊走活性を示す²⁾。

乾癬皮疹部においてみられる 12-HETE の上昇は正常の 80 倍と報告されたが¹⁵⁾、それほど極端なものではない。それでも正常表皮と比べ 10 倍程度の増加にはなっている¹⁶⁾。LTB₄ も同じ程度増加しているが、これについては遊走してきた好中球由来のものとする考えが根強くある¹⁶⁾¹⁷⁾。表皮には 12-lipoxxygenase の他、5-lipoxxygenase 活性も存在す

注 2) 乾癬皮疹部で量的にふえている 12 HETE は、従来 S 型の立体異性体であると考えられていたが、実は R 型であることが最近示された⁶⁾。これは通常のリポキシゲナーゼ反応の常識 (ひきぬかれる水素と生成する hydroxyperoxide が反対位置になる) に反する反応機構であり、その意味からも注目されている。12 R-HETE は白血球の活性化作用が、S 型より 10~20 倍も強いが、それでも LTB₄ と比べると 1/500 程度である。

第 1 表 Epidermal phospholipase A₂

Ca ⁺⁺ 依存性	至適 pH	基質	表皮における位置	存在部位	作用部位	機能	スチロイドによる抑制	乾癬皮疹部	無疹部
I	7.5~8.5~10*	lipid-water interphase 型**	?	細胞内	細胞内	アラキドン酸カスケード(?) 角化の最終段階におけるリン脂質の分解	+++++	↑	↑
II	6~7.5	monomeric 型***	上層	lamellar granule (?)	細胞外(?)		-	→	↓

ここでは便宜上 I と II としてまとめた²⁾¹²⁾。

I が通常いわゆる PLA₂ であり、II は最近 Mier のグループにより報告されたものである¹³⁾。

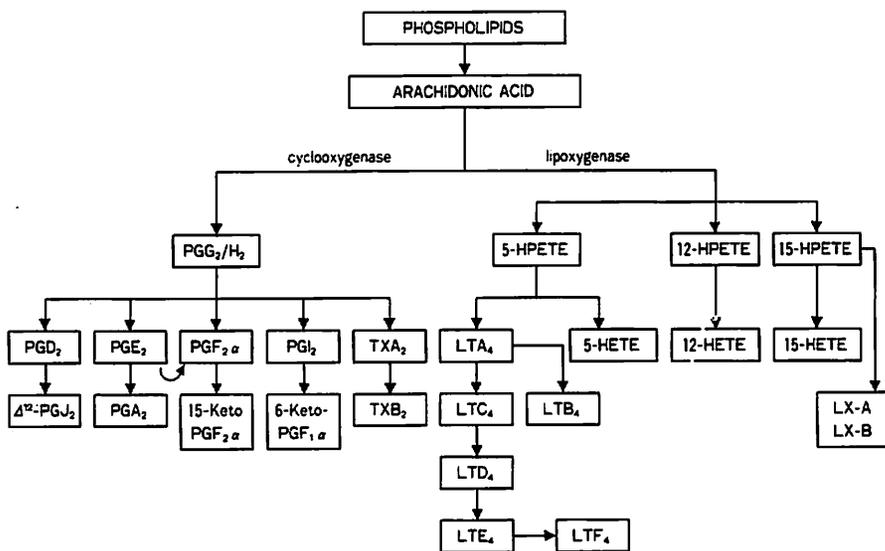
* 報告により一致していないが、アルカリ側にあることは間違いない。pH 10 以上では非酵素的分解があるので注意を要する。

** 細胞膜を構成するリン脂質に働く。

*** 細胞膜としての存在型を失ったリン脂質に働く。

++++ リポコルチンを介するものが想定されているが、直接阻害の報告もある⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

注 1) 乾癬皮疹の周囲の蒼白斑のことを Woronoff ring と呼ぶ¹³⁾。PGE₂ は皮膚の血管拡張をひきおこすことが知られているが、乾癬皮疹部では PG 合成の inhibitor がでており、周辺ににじみ出た inhibitor が PG 合成の抑制を介して蒼白斑の原因になっているという。



第2図 アラキドン酸カスケード

PG: prostaglandin, TX: thromboxane, HPETE: hydroperoxyeicosatetraenoic acid, HETE: hydroxyeicosatetraenoic acid, LT: leukotriene, LX: lipoxin

* cyclooxygenase も酸素添加という意味では lipoxygenase の一種であるが、反応の過程で5員環を形成するため、特に cyclooxygenase とよぶ。

** lipoxygenase 反応は各々異なる酵素によって触媒され、動物組織においては5-, 12-, および 15-lipoxygenase の3種類が確認されている。

るようであるから¹⁸⁾, LTB₄ については好中球と表皮細胞の両者が関与しているものと推定される。

12-HETE や LTB₄ は、表皮細胞の増殖促進作用も報告されている⁶⁾¹⁹⁾。たとえば 12-HETE や LTB₄ を皮膚に塗ったり、注射したりすると表皮細胞の増殖がひきおこされる。これらの作用はそれほど強いものではないし、また直接的な作用でもないらしい²⁰⁾²¹⁾。しかしながら、好中球に対する作用とあわせ、乾癬の病態をある程度は説明するものである。

最近、表皮における 15-HETE の産生ならびに乾癬における増加が報告されており注目されている¹⁶⁾²²⁾。15-HETE は 5-lipoxygenase や 12-lipoxygenase を抑制する作用があり²³⁾、個々のリポキシゲナーゼ系はその意味で複雑な制御機構のもとにある。

乾癬の真皮では 15-HETE の産生能が低下しており、これが乾癬における LTB₄ や 12-HETE の産生亢進の誘因になっているという Kragballe の仮説²³⁾は、話としてはおもしろいが、確立されたものとは言い難い。そもそも乾癬皮膚部表皮で 15-

HETE の増加がみられるという報告¹⁶⁾に矛盾する。

乾癬皮膚部における 15-HETE の上昇は、後で述べるように protein kinase C (PKC) の活性化と連動している可能性があり、むしろこちらの方が興味がある。15-lipoxygenase 由来のリポキシンには PKC の活性化作用があるからである²⁴⁾ (第2図)。

IV. phospholipase A₂ の活性化

乾癬における変動をよく見てみると、無疹部の方が PLA₂ 活性が高いにもかかわらず、アラキドン酸カスケードの動きを示す 12-HETE や LTB₄ の量は、皮膚部においてはるかに高いことがわかる (第2表)。すなわち PLA₂ 活性の高値とアラキドン酸カスケードの亢進は必ずしも連動していない。

これはある意味では当然のことで、PLA₂ 活性は至適条件で測られた最大活性能であるのに対し、アラキドン酸代謝産物は現実に活性化をうけている PLA₂ と相関するからである。

PLA₂ の至適条件である高濃度の Ca⁺⁺ やアルカ

り状態は細胞内では通常存在していない。したがって PLA₂ は通常は機能を発揮しておらず、なんらかのシグナルのもとに活性化が引き起こされるものと推定される。

表皮の PLA₂ 活性化のシグナルは実はまだよくわかっていない。通常は Ca⁺ が活性化のシグナルと考えられている²⁵⁾。たとえばカルシウムイオンフォアである A 23187 は表皮細胞の PLA₂ の活性化をひきおこす²⁶⁾。

Ca⁺ 濃度の上昇のシグナルについては、イノシトールリン脂質代謝に連動した IP₃ がその引き金になっているとする報告が多い^{26) 注3)}。イノシトールリン脂質は phospholipase C (PLC) により IP₃ と diacylglycerol (DAG) に分解され、前者は細胞内の Ca⁺ 貯蔵部位 (おそらくミクロソーム) から Ca⁺ を動員し、後者は protein kinase C を活性化するシグナルとして働く^{27)~29)}。

Ca⁺ の上昇だけでなく DAG-protein kinase C 系も Na⁺-H⁺ transporter 系を介して細胞内の局所的アルカリ化をひきおこす可能性がある³⁰⁾。したがって、PLC の活性化にともなう IP₃ と DAG は共同して PLA₂ の活性化に関与しているのかもしれない。

PLC 系は、PLA₂ 系と異なり、細胞膜に存在する受容体を介して活性化をうけることがほぼ確立されている。表皮においても PLC の活性化因子がいくつか報告されているが³¹⁾、乾癬皮膚疹部における PLC 活性の上昇 (第2表) が、どの受容体シグナルに対応しているかはこれからの問題である。

この他、細胞内メリチン様蛋白として同定された PLAP (phospholipase A₂ activating protein)³²⁾ や G 蛋白質の βγ subunit を介する PLA₂ の活性化機構³³⁾ も注目されるが、表皮における役割については不明のままである。

V. phospholipase A₂ の抑制機構

アラキドン酸カスケードの亢進が乾癬の病態に関与しているとしたら、カスケードの遮断は乾癬の治療

療につながるはずである。

ステロイドは強力な消炎作用を有しており、乾癬治療においてもその有効性が確立されている。このステロイド作用は数時間の lag time を要し蛋白合成系を介している。

ステロイドの消炎作用を説明するものとして10年ほど前からリポコルチンが注目されている³⁴⁾。リポコルチンはステロイドにより誘導される内因性の PLA₂ 抑制蛋白として提唱されたもので、ステロイドによるアラキドン酸カスケードの抑制はリポコルチンの概念で説明することができる。

蛋白としてのリポコルチンの研究はこの数年で急速に発展してきており、4つ (あるいは8つ) の特徴的なくり返し構造を有すること、この部分に Ca⁺ と結合する部位があり、リポコルチンは Ca⁺ 依存性にリン脂質と結合することなど、多くの興味深い性質が明らかになっている。その過程でリポコルチンファミリーとして実はいくつかの分子種が存在することもわかってきた³⁵⁾。このうちリポコルチン I と II が主なものであるが、いずれもクローニングされており、表皮においても両者の存在証明が蛋白あるいは mRNA レベルでなされている^{36) 37)}。

乾癬においてはステロイド処理によりアラキドン酸、12-HETE のいずれも約1日でその量が低下する³⁸⁾。これはステロイドによりリポコルチンが誘導され、それが PLA₂ 活性を阻害してアラキドン酸カスケードを抑えたという概念に合致する。

残念ながらリポコルチンについては、そのステロイドによる誘導性、PLA₂ の阻害様式、いずれも多くの問題点があることが近年明らかになりつつある (文献 39 参照)。最近ではむしろ細胞骨格に関与する構造蛋白としての見方が有力である。ただし、PLA₂ 抑制機構としてのリポコルチンそのものは必ずしも否定されたわけではない。PLA₂ の種類によってはごく低濃度のリポコルチンが強力な阻害作用を示すという見方もある⁴⁰⁾。

最近、リポコルチンのリン酸化による制御が表皮においても注目されている。リポコルチンはファミリー全体を通じアミノ末端付近のアミノ酸配列の変異が大きく、その辺りにリン酸化のかかる部位がある⁴¹⁾。リポコルチン I は EGF 受容体チロシンキナーゼにより、リポコルチン II は pp60^{src} チロシンキ

^{注3)} 最近、表皮細胞の Ca⁺ 上昇シグナルとして β-adrenergic adenylate cyclase 系が新しく加わった⁴⁵⁾。したがって、β-adrenergic 系は cyclic AMP と Ca⁺ の2つの 2nd messenger に関与することになる。

ナーゼにより、チロシンのリン酸化をうける。また protein kinase C (PKC) によりセリン、スレオニンのリン酸化もうける。

これらのリン酸化により Ca^{2+} に対する感受性が変わったり、 PLA_2 阻害に変化がくるといふ報告がある⁴¹⁾。たとえば PKC によりリン酸化を受けたリポコルチンは PLA_2 阻害作用を示さなくなるという⁴²⁾。すなわち PKC の活性化はリポコルチンを介して、ちょうど PLA_2 活性化のシグナルのようにふるまう。

PKC の活性化は乾癬において持続的に起こっているものと推定され(後述)、PKC によるリポコルチン機能の阻害はその意味からも興味深い、*in vivo* でははっきりした根拠があるわけではない。またリン酸化自体も、たとえおこるにしてもリポコルチンのごく一部にすぎないということは念頭に置くべきである⁴¹⁾。

むしろ PKC の活性化にともない表皮細胞のリポコルチンの存在様式が変わるといふ報告の方が興味がある⁴³⁾。これによると PKC の活性化により、細胞質に存在していたリポコルチンが膜結合型になっている。乾癬表皮でもリポコルチンは膜結合型であることが報告されており⁴³⁾、両者の類似は極めて示唆に富むものである。 PLA_2 活性に及ぼす影響は必ずしもはっきりしないが、リポコルチンの阻害様式が単純な酵素阻害というよりも基質との相互作用に基づくということが定説化しつつある現在^{41)註4)}、このようなリン酸化にともなうリポコルチンの存在様式の変化は生理的にも重要と考えられる。

VI. 乾癬と adenylylase

乾癬表皮においては β -adrenergic adenylylase の反応性の低下が認められる⁴⁴⁾。グルココルチコイドには、この β -adrenergic 系の反応性増強作用がある⁴⁵⁾。この作用はグルココルチコイドに特異的で、また蛋白合成系を介している。 PLA_2 stimulator であるメリチンは β -adrenergic

response を低下させる。逆に PLA_2 inhibitor であるメパクリンは β -response を上昇させる。さらにステロイドで表皮を培養することにより、表皮の PLA_2 活性は低下してくる⁴⁶⁾。

これらの結果は、 PLA_2 が表皮において adenylylase の反応性に影響を与えることを示している。また、ステロイドがリポコルチンの合成を介して PLA_2 活性を抑制し、結果的に β -adrenergic response を保持したとする仮説にも合致する。乾癬表皮では PLA_2 活性が潜在的に高いわけであるから、 β -adrenergic defect をおこしやすいことも容易に理解される。

問題は、われわれのグループを含め表皮においてリポコルチンのステロイドによる誘導に成功したとする報告がないということで、むしろ否定的な結果が相次いでいる³⁶⁾⁴⁷⁾。 β -adrenergic response のステロイドによる上昇にしても、最近われわれは β_2 -adrenergic 受容体そのものの誘導を介する経路を見出しており⁴⁸⁾、ステロイド作用をリポコルチンで説明しようとする仮説は adenylylase 系についても未確定のままである。

VII. 乾癬と protein kinase C (PKC)

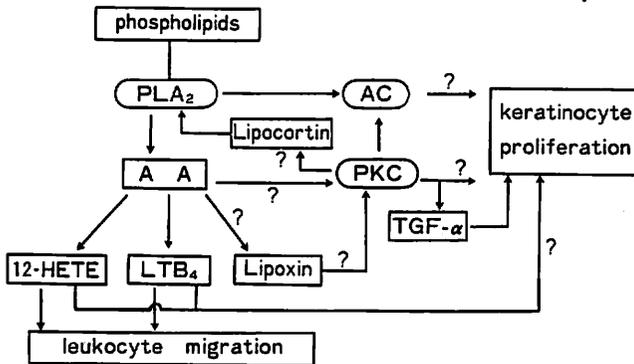
乾癬表皮においては PKC 活性の低下が認められる⁴⁹⁾。通常、これは PKC の活性化後の down regulation によるものと考えられている²⁶⁾。

マウスに tumor promoter である TPA を塗ると表皮細胞の増殖亢進と PKC の down regulation が起こり、同時に adenylylase の反応性は乾癬類似のものとなる。この他にも乾癬表皮と TPA 処理表皮の反応性の類似には著しいものがあり、両者の間には共通のメカニズムが働いているものと推定される(文献 50 参照)。

TPA は PKC を介してその作用をあらわすと考えられているが、単純にそう言えない部分もあり議論の対象になっている⁵⁰⁾。PKC の生理的な活性化因子である diacylglycerol (DAG) の方が一般に PKC 活性化作用とより強く相関する。

最近、DAG を皮膚にくり返し塗布することにより PKC の down regulation と表皮細胞の増殖がひきおこされることが *in vivo* で証明された⁵¹⁾。これ

註4) リポコルチンは PLA_2 を直接阻害するのではなく、基質であるリン脂質と結合して PLA_2 作用を間接的に抑えるという考え方で、これを substrate depletion model という³⁹⁾⁴¹⁾。

Phospholipase A₂ Hypothesis

第3図 phospholipase A₂ 活性の上昇からみた乾癬 (phospholipase A₂ 仮説)

PLA₂: phospholipase A₂, AA: arachidonic acid
AC: adenylate cyclase, PKC: protein kinase C
TGF-α: transforming growth factor-α

繁雑になるため、この図では PI-PLC 系ははずしてある。表皮細胞においてまだ証明されていないもの、筆者の目から見て苦しいと思うものには?がつけてある。正直なところ?が多すぎる。

は、PKC の持続的活性化状態ないしそれともなう PKC の down regulation 状態が表皮細胞増殖亢進のシグナルになっているという仮説を強く支持するものである。

すでに述べたように、いくつかの細胞系で 15-lipoxygenase 由来の極性脂質であるリポキシシ⁵⁾による PKC の活性化作用が報告されている²⁴⁾。また、PKC の種類によってはアラキドン酸そのものによる PKC の活性化も考えられる²⁴⁾。これら DAG 以外の脂質による PKC の活性化は表皮ではまだ証明されていないが、乾癬におけるアラキドン酸カスケードの亢進と PKC の down regulation をつなぐ回路として有力な候補であることは間違いない。PKC にも分子種があることが知られているが、表皮の PKC の性状自体、具体的な説明は始まったばかりなのである⁵²⁾。

VIII. PLA₂ 活性の上昇からみた乾癬

以上、述べてきたことをまとめると第3図に示すようなシエマとなる。

乾癬患者では潜在的な PLA₂ 活性の上昇が存在しているが、通常の状態ではこの活性はマスクされている。この状態を乾癬準備状態の無疹部とする。ここにたとえば PI-PLC を介する Ca⁺ シグナルが

加わると PLA₂ は活性化をうけアラキドン酸カスケードが一気に動き出す。

カスケードはリポキシング系にシフトしており¹⁹⁾、増加した 12(R)-HETE と LTB₄ は好中球を遊走、活性化し、また表皮細胞増殖のシグナルとして働く¹⁹⁾。

PLA₂ の活性化は、一方では β-adrenergic adenylate cyclase の反応性を引き下げる⁴⁶⁾。PI-PLC の活性化にともなう DAG により、またアラキドン酸ないしリポキシシにより活性化をうけた PKC は、リポコルチンをリン酸化してその機能を下げ PLA₂ をさらに活性化する要因として働く⁴²⁾。PKC の活性化はまた同時に adenylate cyclase に対し PLA₂ の活性化とよく似た β-response の低下をひきおこす⁵³⁾。この過程で機能をはたした PKC は down regulation によりその活性が低下する。

adenylate cyclase 系における β-response の低下作用と PKC の変動は、表皮細胞増殖をひきおこすシグナルになっている可能性もある⁵⁰⁾⁵¹⁾。たとえば、表皮細胞において TPA や DAG は PKC を介して TGF-α を誘導することが報告されている⁵⁴⁾。この TGF-α がオートクリンに表皮細胞に働き増殖をひきおこしているのかもしれない⁵⁵⁾。これに対応して乾癬表皮においては TGF-α の発現は極端に多い³⁷⁾⁵⁶⁾。

このようにして乾癬皮疹部でみられる特徴的な反応パターンが PLA₂ を軸として形成されることになる。

⁵⁾ 共役テトラエンを持つトリヒドロキシ酸をリポキシシとよぶ。第2図には示していないが、リポキシシの合成は実は 15-lipoxygenase の他、5-lipoxygenase や 12-lipoxygenase によってもおこる可能性がある⁷⁰⁾。

IX. PLA₂ 仮説の問題点とまとめ

以上、述べてきたストーリーは乾癬を PLA₂ 活性の上昇という断面からみた1つの解答にすぎない。第3図において示した個々の矢印は可能性としては成立するが、本文中に触れたように実は多くの問題点をかかえている。

LTB₄, 12-HETE といったエイコサノイドの働きについても、白血球の遊走はともかく、表皮細胞の増殖亢進については確定していない³⁹⁾。そもそも、たとえば LTB₄ を乾癬無疹部に処理しても白血球の表皮内浸潤はみられるが、乾癬の皮疹は形成されないのである⁵⁷⁾。乾癬皮疹部にアラキドン酸を ODT 処理することにより治療効果が認められたという報告すらある⁵⁸⁾。

PKC の役割についてもリポコルチンの修飾がはたして *in vivo* で起こっているかどうか不明であるし、細胞増殖についても PKC の活性化が大事なのか、down regulation 状態が大事なのかわからない。このことは adenylate cyclase についても同様で、cyclic AMP が細胞増殖のシグナルなのか、抑制的シグナルなのかは実は確定していない⁵⁹⁾。これによっては乾癬における PKC や adenylate cyclase の反応性低下の意味づけが正反対のものとなる。

また、リポコルチンは Ca⁺ の存在下にリン脂質と結合するため、PLA₂ 阻害における基質修飾説の根拠となっているが⁴¹⁾注4), 結合するリン脂質が PS のような酸性リン脂質で、PLA₂ の本来の基質である PC とは親和性が低いことも考えてみれば奇妙な点である。

乾癬研究は、新しい仮説があらわれては、それに矛盾した所見が出されるという歴史をくり返してきた。乾癬の病態を PLA₂ 活性の亢進とアラキドン酸カスケードだけで説明するのはおそらく無理であろうし、他にも重要な役割を演ずる機構が存在するに違いない。第3図にあらわれたもののほか、可能性だけでも癌遺伝子の *ras* を介する系²⁹⁾(60)(61), plasminogen activator を介する系⁶²⁾, IL-1, IL-6, interferon といったサイトカインを介する系⁶³⁾ な

ど数多くのものがあげられる。

これら多くの機構が組みあわされた中で、表皮細胞の増殖亢進という形で乾癬皮疹が顕在化してくるのであろう。その意味では PLA₂ 仮説は乾癬のごく限られた一面を示しているにすぎないし、推論にも大きなギャップがあることは述べてきた通りである。

しかしながら、乾癬の本体が明らかになった時点では、第3図のようなシエーマは、このままの形ではないにせよ病態のどこかに組みこまれているに違いない。

また、その検索の過程で正常表皮の増殖制御機構も同時にあらわれてくるはずである。

なぜなら、乾癬は一見正常の皮膚から病変が出現し、またさまざまな治療によって、もう一度、一見正常な状態に戻すことができる、いいかえると正常と異常を可逆的に往復する極めてユニークな疾患だからである。

文 献

- 1) 飯塚 一: 皮膚臨床, 29: 347-354, 1987
- 2) Forster S et al: Br J Dermatol, 112: 135-147, 1985
- 3) Verhagen A et al: Br J Dermatol, 110: 731-732, 1984
- 4) Bartel RL et al: J Invest Dermatol, 88: 447-451, 1987
- 5) Greaves MW, Camp RD: Arch Dermatol Res, 280 (Suppl): S33-S41, 1988
- 6) Ruzicka T: J Dermatol Sci, 1: 415-424, 1990
- 7) 井階幸一: 現代皮膚科学大系, 90-A, 中山書店, 1990, 75-88頁
- 8) Aoyagi T et al: J Invest Dermatol, 84: 168-171, 1985
- 9) Kondoh H et al: J Invest Dermatol, 85: 64-69, 1985
- 10) Galey CI et al: J Invest Dermatol, 85: 319-323, 1985
- 11) Fürstenberger G et al: J Cancer Res Clin Oncol, 113: 310-318, 1987
- 12) Bergers M et al: J Invest Dermatol, 90: 23-25, 1988
- 13) Kraballe K, Voorhees JJ: J Invest Dermatol, 81: 293-296, 1983
- 14) Penneys NS et al: Nature, 254: 351-352, 1975
- 15) Hammarström S et al: Proc Natl Acad Sci USA, 72: 5130-5134, 1975
- 16) Duell EA et al: J Invest Dermatol, 91: 446-450, 1988
- 17) Fogh K et al: J Invest Dermatol, 92: 837-841, 1989
- 18) Grabbe J et al: J Invest Dermatol, 85: 527-530, 1985
- 19) Chan CC et al: J Invest Dermatol, 85: 333-334, 1985
- 20) Otto WR et al: J Invest Dermatol, 92: 683-688, 1989
- 21) Gross E et al: J Invest Dermatol, 94: 446-451, 1990

- 22) Green EA : J Invest Dermatol, 93 : 486-491, 1989
 23) Kragballe K et al : Arch Dermatol, 122 : 877-880, 1986
 24) Bell RM, Burns DJ : J Biol Chem, 266 : 4661-4664, 1991
 25) Burgoyne RD et al : Trends in Biochem Sci, 12 : 332-333, 1987
 26) Fisher GJ et al : J Invest Dermatol, 95 : 428-435, 1990
 27) Koizumi H et al : J Invest Dermatol, 83 : 261-264, 1984
 28) Fisher GJ et al : J Invest Dermatol, 89 : 484-488, 1987
 29) 飯塚 一 : 日本臨床, 47 : 887-892, 1989
 30) Rijzewijk JJ et al : J Invest Dermatol, 90 : 44-47, 1989
 31) Talwar HS et al : J Invest Dermatol, 93 : 241-245, 1989
 32) Clark MA et al : J Biol Chem, 262 : 4402-4406, 1987
 33) Lapetina EG, Crouch MF : Ann NY Acad Sci, 559 : 153-157, 1989
 34) Crompton MR et al : Cell, 55 : 1-3, 1988
 35) Pepinsky RB et al : J Biol Chem, 263 : 10799-10811, 1988
 36) Elder JT et al : J Invest Dermatol, 88 : 487, 1987
 37) Elder JT et al : J Invest Dermatol, 94 : 19-25, 1990
 38) Hammarström S et al : Science, 197 : 994-996, 1977
 39) 飯塚 一 : 日皮会誌 (印刷中)
 40) Cartwright PH et al : Br J Dermatol, 121 : 155-160, 1989
 41) Davidson FF, Dennis EA : Biochem Pharmacol, 38 : 3645-3651, 1989
 42) Touqui L et al : Nature, 321 : 177-180, 1986
 43) Kitajima Y et al : J Invest Dermatol, 94 : 542, 1990
 44) 吉川邦彦 : 現代皮膚科学大系, 14B, 中山書店, 1981, 44-48頁
 45) Iizuka H et al : J Invest Dermatol, 80 : 524-528, 1983
 46) Iizuka H et al : J Invest Dermatol, 87 : 577-581, 1986
 47) Violette SM et al : J Cell Physiol, 142 : 70-77, 1990
 48) Takahashi H, Iizuka H : Br J Dermatol, 124 : 341-347, 1991
 49) Horn F et al : J Invest Dermatol, 88 : 220-222, 1987
 50) 飯塚 一 : 現代皮膚科学大系, 90-A, 中山書店, 1990, 195-204頁
 51) Hansen LA et al : Cancer Res, 50 : 5740-5745, 1990
 52) Osada S et al : J Biol Chem, 265 : 22434-22440, 1990
 53) Iizuka H et al : J Invest Dermatol, 93 : 387-391, 1989
 54) Pittelkow MR et al : J Biol Chem, 264 : 5164-5171, 1989
 55) 飯塚 一 : 医学のあゆみ, 156 : 503-505, 1991
 56) Higashiyama M et al : J Dermatol, 18 : 117-119, 1991
 57) Wong E et al : J Invest Dermatol, 84 : 421-423, 1985
 58) Hebborn P et al : Arch Dermatol, 124 : 387-391, 1988
 59) 飯塚 一 : 皮膚病診療, 11 : 1014-1018, 1989
 60) Kobayashi H et al : Arch Dermatol Res, 280 : 259-263, 1988
 61) Takahashi H, Iizuka H : Arch Dermatol Res, 282 : 8-11, 1990
 62) Jensen PJ : J Invest Dermatol, 95 : 13S-14S, 1990
 63) Grossman et al : Proc Natl Acad Sci USA, 86 : 6367-6371, 1989
 64) Woollard P : Biochem Biophys Res Commun, 136 : 169-176, 1986
 65) Koizumi H et al : J Invest Dermatol, 96 : 234-237, 1991
 66) Pike MC et al : J Invest Dermatol, 92 : 791-797, 1989
 67) Kragballe K et al : J Invest Dermatol, 87 : 47-52, 1986
 68) Ziboh VA et al : J Invest Dermatol, 83 : 426-430, 1984
 69) Iizuka H et al : J Invest Dermatol, 91 : 154-157, 1988
 70) Esmann J et al : Biochem Biophys Res Commun, 164 : 219-224, 1989
 71) Mizumoto T et al : J Invest Dermatol, 85 : 450-452, 1985
 72) Ohkohchi K et al : J Invest Dermatol, 87 : 65-67, 1986
 73) Fraki JE et al : Science, 215 : 685-687, 1982
 74) 飯塚 一, 大河原 章 : 乾癬とその周辺疾患, 皮膚科 Mook 2, 田上八朗編, 金原出版, 1985, 63-68頁
 75) Ziboh VA et al : Biochem J, 184 : 283-290, 1979
 76) Norris JFB et al : Br J Dermatol, 111 (Suppl 27) : 195-203, 1984
 77) Michel L et al : J Invest Dermatol, 95 : 576-581, 1990
 78) 山本尚三ほか : 生化学, 63 : 188-201, 1991