

# AMCoR

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

医薬の門 (2007.08) 47巻4号:344～347.

知っておきたい乾癬の基礎知識  
乾癬の病態:増殖亢進と角化異常

飯塚一

## 乾癬の病態：増殖亢進と角化異常

旭川医科大学皮膚科学 飯塚 一

### ■はじめに

乾癬においては、正常の30倍にも及ぶ増殖亢進と、約1/7の表皮交代時間の短縮が存在し、それに伴い、約4.5倍の表皮細胞数の増加が認められる。これは、全体として「創傷なき創傷治癒」と表現され、特徴的な組織構築が現れる理由になっている。すなわち乾癬では、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振る舞う。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<sup>1, 2)</sup>。

### ■表皮細胞増殖の亢進と表皮交代時間

乾癬は一見、正常な無疹部から皮疹が形成される。乾癬皮疹部の表皮細胞の増殖亢進と、それに伴う表皮交代時間の短縮により、特徴的な病理組織構築が現れる。表皮交代時間とは、増殖プールに存在する平均的な表皮細胞が分裂し、上方へ移動し、剥げ落ちるまでに要する時間で、個々の細胞にとっては分裂してから垢となって落ちるまでの持ち時間に他ならない。したがって乾癬でみられる表皮交代時間の大幅な短縮は角化異常をもたらし、顆粒層の消失、錯角化といった病理組織所見の原因となる。すなわち乾癬でみられる角化は不完全なもので、臨床的には特徴的な銀白色の鱗屑として表現される。

### ■表皮幹細胞とTransient amplifying cell (TA細胞)

正常、乾癬を問わず、動的平衡状態にある表皮においては、半永久的な分裂能をもつ幹細胞が存在する。表皮幹細胞のマーカについては議論があるが、 $\beta 1$ インテグリンを最も強く発現している細胞は幹細胞としての挙動

を示す。幹細胞は真皮に対する接着が最も強い細胞であり、真皮乳頭の頂上付近に存在すると考えられている<sup>3)</sup>。

幹細胞の分裂は、1個の幹細胞と1個のTransient amplifying cell (TA細胞)を産み出す。TA細胞は、活発に分裂するものの、分化に向けて決定的な一步を踏み出した細胞で有限回数分裂能しかもたず、数回の分裂の後、分化に向かう。幹細胞とTA細胞を比べると、後者の方が分裂のスピードはずっと速い。増殖の亢進した乾癬で増えているのは幹細胞ではなく、実はTA細胞である。

TA細胞の存在意義は、創傷治癒に際しての表皮欠損の急速な修復の際に明らかとなる。この時、幹細胞はTA細胞を産み出し、TA細胞が急速に分裂することにより失われた表皮欠損面が覆われる。乾癬表皮はTA細胞の増大を示し、角化も創傷治癒表皮と極めて類似する。乾癬はあたかも創傷治癒の必要がないところで創傷治癒表皮の挙動をしているかのように振る舞う。

### ■接着による表皮の3次元形態形成とanoikis

重層扁平上皮である表皮において基底細胞と真皮マトリックスとの接着はインテグリンやBP180などが関与するが、表皮細胞同士の接着はカドヘリンにより制御される。表皮細胞はデスモソームカドヘリン(デスモグレイン、デスモコリン)や古典的カドヘリン(EおよびPカドヘリン)を駆使して細胞間の接着を行い、個々の表皮細胞は隙間を埋める形で全体として3次元構築を作り上げる。表皮はインテグリンとカドヘリンを介する接着を制御することにより重層扁平上皮としての挙動を示す。

表皮の基底細胞層には幹細胞、TA細胞、および分化

細胞が存在するが、真皮マトリックスに対するインテグリンを介する粘着性は大きく異なっている。幹細胞は最も粘着の強い細胞で、その意味ではマトリックス上ですら移動は困難である。TA細胞は粘着性は強いがマトリックス上ではよく動き、遊走能の盛んな細胞として存在する。分化細胞は、むしろマトリックスとの接着を失い上方へ移動する。

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至る。これをanoikisとよぶ。anoikisはインテグリンの関与するマトリックスとの接着に依存した一種のアポトーシス機構である。

■ 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(図1A)。次いで、より粘着性の強い、かつ遊走能の大きい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超えるとTA細胞も上方へ押し出される(図1B)。細胞密度の上昇は、乾癬における正常の30倍にも及ぶ増殖の亢進によるものであるが、基底層領域の拡大は、それに付着する真皮の伸展に他ならず、強く引き延ばされた真皮乳頭が元に戻ろうとする収縮力が基底細胞層に対する強い収縮圧として働く。この結果、本来、基底細胞層にとどまるべきTA細胞がさらに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(図1C)。乾癬においては増殖亢進とそれと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他ならず、全体として表皮交代時間の大幅な短縮を引き起こす。

■ 乾癬におけるanti-apoptotic 分子の発現

乾癬においては増殖の亢進に見合った形で急速な細胞死も起こっており、これは一種のアポトーシスとみなされる。事実、アポトーシスのマーカーであるTUNEL陽性細胞は乾癬において増加している。一方、乾癬では

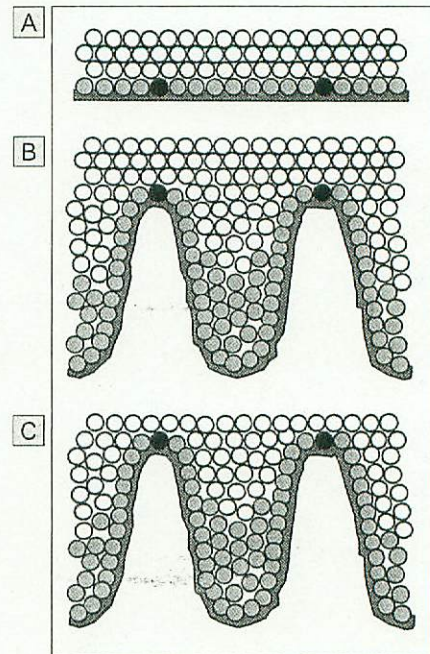


図1 乾癬組織構築の形成原理

幹細胞：●，TA細胞：●，分化細胞：○

- A: 表皮において増殖が亢進すると分化細胞がまず上方へ移動し、基底層には幹細胞とTA細胞のみが残される。この時点で基底細胞層の増殖プールは100%となる。
- B: 増殖がさらに亢進すると、表皮全体の細胞数に見合った形で接着の強いTA細胞による増殖プールが拡大が引き起こされ褶曲像が著名になる。さらに増殖が極端になると引き延ばされた真皮乳頭の収縮力によりTA細胞も上方へ移動させられる。
- C: その結果、anoikisによる急速な細胞死(アポトーシス)が引き起こされ、全体の表皮細胞数が減少する過程で乾癬様組織構築が現れる。全体を通じ、表皮細胞は常に隙間に入りこむ形で構築が維持される。また幹細胞は最後まで同じ位置(真皮乳頭の上)に存在している。真皮乳頭の収縮力は皮膚表面に対する扁平化張力にもなっていることに注目。

種々の anti-apoptotic 分子の発現が亢進し、アポトーシスが抑えられているという言い方も存在する<sup>4)</sup>。乾癬においては、急速な細胞死はanti-apoptotic分子の発現下で、なおかつ起こっているというのが、より正確な表現である。乾癬表皮はanti-apoptotic分子の存在下で、なるべく角化しないように努力しているのだが、それでも現象としての急速な細胞死が起こっている。

■ 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、増殖する細胞は分化せず、分化する細胞は増殖しないなどという。この考え方からすると、乾癬におけるケラトヒアリン顆粒の消失は、増殖亢進時の抑制された分化(角

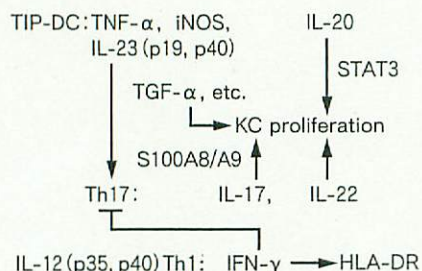


図2 TIP-DC & Th17 経路

TIP-DC (TNF- $\alpha$ , iNOS 産生樹状細胞) は TNF- $\alpha$  のほかに IL-20, IL-23 を産生する。IL-20 には表皮細胞増殖亢進作用があるが、特に IL-23 は IL-17 を産生する Th17 細胞を分化、増殖させる働きがある。Th17 細胞は IL-22 を産生し、IL-22 が表皮細胞の増殖を引き起こす。Th17 細胞は IL-17 も産生するが、IL-17 は S100A8/A9 を介して表皮細胞の増殖亢進を引き起こすことも予想される。この経路は乾癬における抗 TNF- $\alpha$  療法、抗 p40 免疫療法の有効性を極めてよく説明することに注目。このほか TGF- $\alpha$  など EGF 受容体を介する増殖亢進経路も無論存在する。

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られる。Involucrin を代表として、実は、乾癬では亢進している角化マーカーの方がむしろ多い。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<sup>5)</sup>。

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。言いかえると、表皮細胞においては増殖と分化は同一方向を向いた現象であり、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。その意味では乾癬で見られる角化マーカーの消失、例えばケラトヒアリン顆粒 (profilaggrin) や loricrin の消失の方が例外的な現象である。

### ■ 角化の切断

表皮細胞において角化マーカーの発現には厳密に制御された順序がある。例えば 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 に伴う異常に加速された細胞死が起こると、遅い角化マーカーは、その発現の前に細胞死が起こり、結果的に発現が欠落してしまう。言いかえると、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

間に合わないため、見かけ上、分化の抑制として表現されることになる<sup>5)</sup>。

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、これにより乾癬においては loricrin, profilaggrin といったマーカーが欠失する。一方、増殖亢進がおさまると皮疹の軽快に伴い profilaggrin の発現が急速に現れる。

### ■ 表皮細胞の増殖亢進シグナル

乾癬の病態の大部分が、表皮細胞の増殖亢進によって、以上のように説明可能である。次の問題は増殖亢進シグナルであるが、その候補として従来から EGF 受容体の経路が注目されてきた。乾癬表皮においては EGF 受容体も、TGF- $\alpha$  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<sup>6)</sup>。

EGF 受容体は ras を経由して 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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>、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の大部分が EGF 受容体の異常な活性化で説明可能である。

### ■ T細胞、樹状細胞の関与

乾癬の病態形成には T細胞の関与が知られているが、さらに最近では樹状細胞の関与も指摘されている<sup>9~11)</sup>。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、乾癬表皮細胞の増殖亢進の引き金になっていることが想定される。乾癬におけるシクロスポリンの有効性、抗 TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  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(図2)。表皮細胞の増殖亢進で乾癬様組織構築が自然に現れることが示された現在、表皮細胞における EGF 受容体経路

のみならず、免疫担当細胞も含めた増殖亢進シグナルを解明することは、乾癬の病態の統一的な理解のために極めて重要な課題である。

#### ■ おわりに

乾癬表皮においては細胞増殖の亢進、急速な細胞死とそれにとまう角化異常が認められ、これらは相互に関連しながら特徴的な病態を形成している。これらの現象は急速な強制的細胞死を除いて創傷治癒に限りなく近く、乾癬表皮はあたかも必要のないところで創傷表皮としての挙動を示す。乾癬で見られる特徴的な褶曲構造も、その延長線上に現れる変化である。

乾癬が創傷としてのシグナルを共有しているとすれば、増殖亢進は自然な帰結であるし、乾癬の好発部位が外傷を受けやすい四肢伸側であることも理解できる。一方で、正常人はこのような病変を示さないわけであるから、乾癬患者において無疹部皮膚に内在する免疫担当細胞を含めた異常を検索することは、これからも重要な研究課題となりえよう。

#### 文 献

- 1) Iizuka H, Ishida-Yamamoto A, Honda H: Epidermal remodelling in psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 433-8.
- 2) 飯塚 一: 乾癬 psoriasis. *病理と臨床* 2000; 18: 15-9.
- 3) Jones PH, Harper S, Watt FM: Stem cell patterning and fate in human epidermis. *Cell* 1995; 80: 83-93.
- 4) Wrone-Smith T, Mitra RS, Thompson CB, et al: Keratinocytes derived from psoriatics plaque are resistant to apoptosis compared with normal skin. *Am J Pathol* 1997; 151: 1321-9.
- 5) Iizuka H, Takahashi H, Honma M, et al: Unique keratinization process in psoriasis: late differentiation markers are abolished because of the premature cell death. *J Dermatol* 2004; 31: 271-6.
- 6) Shirakata Y, Kimura R, Nanba D, et al: Heparin-binding EGF-like growth factor accelerates keratinocyte migration and skin wound healing. *J Cell Sci* 2005; 118: 2363-70.
- 7) Takahashi H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, et al: 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* 2001; 276: 36632-8.
- 8) 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* 2005; 11: 43-9.
- 9) Boyman O, Hefti HP, Conrad C, et al: Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med* 2004; 199: 731-6.
- 10) Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-73.
- 11) Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al: A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *New Engl J Med* 2007; 356: 580-92.

#### \* 著者連絡先

〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号  
 TEL: 0166-65-2111  
 FAX: 0166-68-2529  
 E-mail: derma@asahikawa-med.ac.jp