

AMCoR

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

皮膚病診療 (1989.12) 11巻12号:1014~1018.

乾癬表皮におけるcyclic AMP系の異常
—表皮細胞増殖制御因子としてのcyclic AMP—

飯塚 一

乾癬表皮における cyclic AMP 系の異常

——表皮細胞増殖制御因子としての cyclic AMP——

飯塚 一*

I. はじめに

cyclic AMP は古くから細胞増殖と分化の制御因子として注目されてきたが、その機能が確立されている細胞系は驚くほど少ない。このことは表皮においても例外ではなく、そもそも cyclic AMP が表皮細胞増殖の正の調節因子であるのか、負の調節因子であるのかすらはっきりわかっていないのが実情である。

培養系を用いた実験でも用いた細胞の種類や培養条件により、cyclic AMP (および cyclic AMP を上昇させる薬剤) は表皮細胞の増殖亢進、抑制のいずれの作用も示す。

in vitro の系は、本来 in vivo の状態をどの程度反映しているかを指標として評価されるべきものである。いいかえると培養系とは生体における複雑な相互作用をある程度バイパスするために設定されたものであり、得られた知見はより生理的な in vivo の状態に還元すべく解釈されるべきものと考えられる。

培養における結果が種々の条件により正と負の相反する解答を与えるため、cyclic AMP の機能を考えるときわれわれはこれら2つの作用のうちどちらをより生理的にとらえるか、いわば任意の選択にまかされることになった。

以下の小論で筆者は表皮細胞増殖の亢進している乾癬をモデルに、おのおのの立場から cyclic AMP の関与についての答案を作成してみようと思う。いずれの説をとっても乾癬の病態が一応は説明されてしまうのは驚くべきことであると同時に

に、困ったものでもある。

II. 乾癬における cyclic AMP 系の異常

まず乾癬における cyclic AMP 系の異常について簡単にふれてみよう。

乾癬における cyclic AMP 系の異常は、基底状態の cyclic AMP 量が乾癬皮疹部表皮では少ないとする Voorhees の報告から始まった¹⁾。基底状態とは adenylyate cyclase の活性化がかかっていない定常状態という意味である。この当時 cyclic AMP は細胞増殖の抑制因子であるとする考え方が主流を占めていたため、彼らはただちにこの cyclic AMP 量の低下が乾癬においてみられる細胞増殖亢進の原因になっているという理論を展開した。この極めて魅力的な仮説はしかしながら追試によって確認できなかった。吉川・安達らの詳細な研究により基底状態における cyclic AMP 量は乾癬皮疹部では決して低くなっていないということが、現在ほぼ確立されている²⁾。

代わって残ったのが乾癬皮疹部表皮においては adenylyate cyclase の反応性が低下しているという概念である³⁾。

表皮には β -adrenergic 系、prostaglandin E 系、adenosine 系、histamine 系の4つの受容体 adenylyate cyclase 系が存在し、おのおのの agonist 刺激により cyclic AMP が産生される⁴⁾。このうち β -adrenergic 系はヒト表皮においてもっとも強い活性を有するため、本受容体系の反応性の変動は結果的に情報伝達系としての cyclic AMP 系に大きな影響を与えることになる。乾癬皮疹部表皮ではこの β -adrenergic adenylyate cyclase 系の反応性が無疹部や正常表皮と比べて明らかに低下

*Iizuka, Hajime (教授)

旭川医科大学皮膚科学教室 (〒078 旭川市西神楽4線5-3

-11)

している^{8,1)}。cyclic AMP を second messenger, つまり外からのシグナルに対するスイッチ機構と考えると, 乾癬皮膚部表皮とは epinephrine シグナルに対しスイッチがつきづらい状態といえることができる。

興味あることに β -adrenergic adenylate cyclase 系の反応性の低下は, 乾癬皮膚部のみならず実験的に誘導した表皮細胞増殖亢進状態でもしばしば認められる⁵⁾。いいかえると表皮細胞増殖の亢進と β -adrenergic adenylate cyclase の反応性の間には負の相関があるようにみえるのである。

さらにグルココルチコイド, レチノイドをはじめとする多くの乾癬治療剤には, in vitro の培養系において表皮の β -adrenergic adenylate cyclase の反応性を増強させる働きがあることが示されている^{4,6,7)}。これを β -augmentation 作用と呼ぶが, これらの結果は β -response の変動が乾癬の病態に強く関与していることを示唆するものである。したがって cyclic AMP が表皮細胞増殖の正の調節因子であるにせよ, 負の調節因子であるにせよ, これらの知見を矛盾なく説明する論拠が必要となってくる。

III. cyclic AMP が表皮細胞増殖の負の調節因子であるとしたときの解答

さて本論のテーマに入る。最初の答えは cyclic AMP が表皮細胞増殖を抑制する因子であるとする立場に立ったものである。この説は1970年代後半まで大方の支持を得ていた。この場合の cyclic AMP の細胞増殖制御ポイントについては cell cycle の G_2 期であるという意見にはほぼ一致している (G_2 block)^{8,9)}。

G_2 期は細胞増殖の制御ポイントとしては効率が悪いわけであるから (わざわざ S 期で DNA を 2 倍にしたのち, cell cycle を止める必要性は弱い), この説をとる場合 cyclic AMP は副次的な調節因子ということになる。主な調節機構は当然 G_1 期ないし S 期, さらにおそらく G_0 - G_1 境界に位置

するはずである。

さて cyclic AMP が細胞増殖の G_2 blocker として働くとした場合, 話は比較的簡単である。正常表皮において内因性のカテコラミンは β -adrenergic adenylate cyclase 系に働き cyclic AMP を上昇させて G_2 block をおこす。一方, 乾癬表皮では β -adrenergic adenylate cyclase の反応性が低いわけであるから, 同じようにカテコラミンがきても cyclic AMP の上昇がおこらない。結果的に G_2 block がはずれて細胞増殖がひきおこされ, これが乾癬の病態につながるというものである。

この説はちょうど Voorhees の説における基底状態の cyclic AMP 量を β -response で置きかえたようなものであるが, 興味深いことにこの概念で表皮細胞分裂の日内変動も無理なく説明される。また β -adrenergic defect のある乾癬皮膚部では日内変動がないこともこの説によく合致する。この点についての議論は文献10を参照していただきたい。

さて, 一般に乾癬患者とは非特異的な刺激により表皮細胞増殖をおこしやすい population としてとらえることができる¹¹⁾。したがってこの説に従うと, 乾癬患者とは表皮の β -adrenergic adenylate cyclase 系に潜在的な欠損があり, 正常表皮と比べ表皮の β -defect をおこしやすい population ということになる。いいかえると乾癬患者では潜在的な β -defect が存在しているが, 通常の状態では発現しないままとどまっている (無疹部に対応)。なんらかの刺激により, この β -defect が顕在化した瞬間に病変がおこると考えるのである¹¹⁾。

グルココルチコイド, レチノイドその他の乾癬治療剤は β -adrenergic adenylate cyclase の反応性を増強することによって, 細胞増殖に対するブレーキ作用を発現させ, 乾癬に対する治療効果を示すと考える。

IV. cyclic AMP が表皮細胞増殖の正の調節因子であるとしたときの解答

次に, ちょうど逆の立場における解答を示す。1978年 Green は feeder layer を用いた表皮細胞の培養系を用いて dibutyryl cyclic AMP やコレ

注1) 乾癬表皮においては, このほかに prostaglandin E系 の反応性も低下している。興味あることにステロイドは prostaglandin系の反応性増強作用を有することが最近示された²²⁾。

ラ毒素に表皮細胞増殖を亢進させる働きがあることを見出した¹²⁾。コレラ毒素は adenylylase の G 蛋白質に働いて、受容体を介さず cyclic AMP の産生をひきおこす薬剤である⁴⁾。同様の結果は feeder layer を用いない表皮細胞のみの培養系においても示され¹³⁾、cyclic AMP が従来の報告とはまったく逆に細胞増殖の正の調節因子として働くという説は一気にセンセーションをまきおこした。この結果は keratinocyte のみならず、他の多くの細胞系でも示されており、少なくともこれらの培養系においては疑問の余地なく立証されている。いずれの系も通常用いられる細胞培養系に近似したものであるため、細胞培養にたずさわっている研究者の多くは cyclic AMP が細胞増殖の正の調節因子であるという概念を信じている。

では乾癬表皮においてみられる β -response の低下は、この説ではどのように解釈されることになるのであろうか？ この場合は不応状態 (refractoriness, desensitization) という概念の理解がまず要求される¹⁴⁾。不応状態とは 1 度 agonist 刺激を受けた受容体 adenylylase 系が、その後 agonist 刺激に反応しなくなるという現象である。この場合、受容体特異的なものと非特異的なものが知られているが、表皮において誘導されるのは受容体特異的な不応状態である¹⁴⁾ (たとえば、1 度 epinephrine 刺激を受けた表皮は epinephrine に対する反応性を失うが、histamine その他の受容体系に対する反応性を保持しているという意味で受容体特異的ということになる)。

さてこの説では、乾癬患者とはなんらかの原因により表皮 β -adrenergic adenylylase 系が反応をおこしやすい、いわば過敏な状態になっている population と考える。乾癬患者ではしたがって比較的低濃度のカテコラミン刺激により表皮 adenylylase 系が活性化を受けてしまい、cyclic AMP のスイッチが on の状態になる。cyclic AMP は一方では表皮細胞増殖をひきおこすシグナルとして働き、またこの過程で機能を果たした β -adrenergic adenylylase は refractoriness により、その反応性が低下してしまう。この状態を外からみると乾癬皮膚部では β -adrenergic 系の反応性が低下しているようにみ

えるのである。

同様な概念として down regulation という現象がある。たとえば表皮の protein kinase C は活性化を受けたのち、その活性が低下してしまう。乾癬表皮において protein kinase C は活性が低いと報告されているが、これは活性化の後の down regulation によるものと解釈される^{15,16)}。つまり β -response にせよ protein kinase C にせよ、もともと反応性が低いのではなく、すでに 1 度活性化を受けてしまったがゆえに (refractoriness あるいは down regulation により)、一見、活性が低くなっているようにみえるのである。

いわゆる乾癬治療剤の β -augmentation 作用については、この説ではこれらの薬剤がなんらかの形で膜に働き、 β -adrenergic 系の反応性の過敏状態をくいとめたものと考え、 β -augmentation の系をよくみると、対照の表皮の β -response が経時的に低下していることがわかる¹⁶⁾。このことは in vitro での培養中に β -adrenergic adenylylase 系が徐々にではあるが活性化を受けてしまい、refractoriness 状態が進行している過程としてとらえることもできる。この活性化 (のおこりやすさ) を各種薬剤がくいとめたために、表皮は β -adrenergic 系の反応性を保持し対照と比べ高く出たのだと解釈するのである。

V. 前者の説からみた後者の説に対する批判

cyclic AMP が細胞増殖亢進をひきおこす系をよくみると、細胞密度の低いいわゆる exponentially growing phase における作用であることが多い。outgrowth 系を代表とする、より細胞密度の高い (confluent な) culture 系では、cyclic AMP (および cyclic AMP を上昇させる薬剤) は細胞増殖の抑制をおこす⁸⁾。たとえば Green の系においても、細胞密度の高くなっている状態ではコレラ毒素は細胞増殖を抑制することが示されている¹⁷⁾。

ここで in vivo の状態とは何かと考えてみる。in vivo の表皮とは細胞密度からいえば confluent

注 2) 正常ヒト表皮細胞においては protein kinase C の down regulation がわからないとする報告がある²³⁾。その意味では乾癬表皮は正常と異なった細胞としてとらえるべきかもしれない。

culture 系にほかならないはずである。創傷治癒においてすら対応するのはせいぜい outgrowth 系であり、その場合 cyclic AMP は明らかに細胞増殖を抑制している⁸⁾。通常の培養条件のような細胞をばらばらにして植えるなどという操作は、in vivo では決しておこりえないはずである。したがって cyclic AMP が細胞増殖を亢進させるシグナルとして働くのは特殊な例外的現象としてとらえるべきと考える。

VI. 逆の立場からの批判

まず細胞増殖の制御が細胞密度により正反対の作用を示すこと自体が信じがたいと考える。どのような状態にあっても個々の細胞にとっては増殖の制御機構は同一のはずである。また細胞増殖の制御を解析するにあたっては細胞増殖が現に起こっている系でこそなされるべきものとする。通常の培養系は、そのために設定されたものであり、(おそらく contact inhibition のかかっている) confluent な培養条件は、その意味で本来解析に向いていない。なぜなら大部分の細胞が増殖に関与していない系では、たとえある部分が動いていても(増殖をおこしても)データとして顕在化しづらくなっているからである。

さらに in vivo の状態に対応するのが重要であると考えるのであれば、黒木による in vivo 実験そのものがある¹⁹⁾。彼らは mouse および rat にコレラ毒素を皮内注射して、2回にわたる synchronize した表皮細胞増殖過程を示した。cyclic AMP の細胞増殖に対する作用に関しては、これ以上の傍証はありえないのではあるまいか？

ところが、これについては再反論がある。黒木論文でも明確に記載されているようにコレラ毒素を in vivo で注射すると強い炎症反応がおこってしまい、コレラ毒素作用が cyclic AMP の作用によるとは必ずしもいえなくなってしまう。炎症をおこした表皮では他のいろいろな mediator が働いて、細胞増殖をひきおこす可能性があるからである(IIIに述べた説では cyclic AMP が副次的な調節因子であるとする点に注目)。またコレラ毒素作用が cyclic AMP のみを介するというのは明らかに短絡であり、cyclic AMP 系を介さないコレ

ラ毒素作用が最近数多く報告されるようになって¹⁹⁾。また通常の培養系においても FRSK 細胞のように cyclic AMP が細胞増殖を抑制する系があることが示され、cyclic AMP 一負の調節因子説をとるものにとっては久しぶりに心強い報告となっている²⁰⁾。

VII. いったいどちらが正しいのだろうか？

正直いってわからない。筆者は過去15年間 cyclic AMP が表皮で何をしているのかを考え続けてきた。にもかかわらず現時点でどちらとも断定できないのだから情けない。

ただいえることは、どちらの立場をとるにせよ『実験系における生理的とは何か？』という問題がただちに生じてくるということである。どちらの系を生理的とするか、その選択により cyclic AMP は表皮細胞増殖の正の因子にも負の因子にもなりえてしまう。極言すれば cyclic AMP は生理的には増殖の制御にまったく関係のない bystander であったということもありうるのである。

さらにいえば、このようなジレンマが cyclic AMP に限られた現象であるとは筆者にはとても思えない。表皮において cyclic AMP に次いで、Ca²⁺、アラキドン酸代謝産物、癌遺伝子関連産物、サイトカイン等々、生理的細胞増殖調節因子と称する種々の因子の研究が、乾癬との関連のもとに数多くなされてきた。にもかかわらずふり返ってみて、細胞増殖に対する確定的な解答が1つとして得られていないのは驚くべきことである。最近の HETE、LTB₄ の表皮細胞増殖作用における論争²¹⁾も筆者には cyclic AMP 論争とよく似た様相を呈しているように思える。

われわれはもう1度、『いったい生理的とは何か？』『in vivo に対応する培養系とは何か？』という点についてじっくり考えなおすべきときにきているのではないだろうか？

<文 献>

- 1) Voorhees, J. J. et al. : Arch Dermatol 104 : 352, 1971
- 2) 吉川邦彦 : 現代皮膚科学大系 14B, p. 44, 中山書店, 東京, 1981
- 3) Iizuka, H. et al. : J Invest Dermatol 70 : 250, 1978
- 4) 飯塚 一 : 日本臨床 47 : 887, 1989

- 5) Grimm, W. et al. : Cancer Res 34 : 3128, 1974
- 6) Iizuka, H. et al. : J Invest Dermatol 85 : 324, 1985
- 7) Iizuka, H. et al. : Clin Exp Dermatol 11 : 238, 1986
- 8) Halprin, K. M. et al. : J Invest Dermatol 81 : 553, 1983
- 9) Iizuka, H. et al. : J Invest Dermatol 82 : 608, 1984
- 10) 飯塚 一：現代皮膚科学大系・年刊版 90 (印刷中)
- 11) 飯塚 一：皮膚臨床 29 : 347, 1987
- 12) Green, H. : Cell 15 : 801, 1978
- 13) Marcelo, C. L. : Exp Cell Res 120 : 201, 1979
- 14) Iizuka, H. et al. : J Invest Dermatol 81 : 549, 1983
- 15) Fisher, G. J. et al. : J Invest Dermatol 89 : 484, 1987
- 16) Iizuka, H. et al. : J Invest Dermatol 87 : 577, 1986
- 17) Okada, N. et al. : J Invest Dermatol 79 : 42, 1982
- 18) Kuroki, T. : Proc Natl Acad Sci USA 78 : 6958, 1981
- 19) Aksamit, R. R. et al. : Proc Natl Acad Sci USA 82 : 7475, 1985
- 20) Yamanishi, K. et al. : J Dermatol 16 : 2, 1989
- 21) Otto, W. R. et al. : J Invest Dermatol 92 : 683, 1989
- 22) Koizumi, H. et al. : Arch Dermatol Res 281 : 215, 1989
- 23) Chida, K. et al. : Cancer Res 43 : 3638, 1983