

AMCoR

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

皮膚アレルギーフロンティア (2009.11) 7巻3号:178~186.

乾癬の新しい病因論
TIP-DC-Th17細胞学説をめぐって

飯塚一, 塩原哲夫

学術誌『皮膚アレルギーフロンティア』
第 22 号 (Vol.7No.3) (2009 年 11 月号)
対談「乾癬の新しい病因論：TIP-DC-Th17 細胞学説をめぐって」

2009 年 7 月 18 日 (土)

飯塚 私と塩原先生は、1973年、同じ年の卒業で、大変長い付き合いになります。これだけ長い付き合いなのに、よく考えたら、こういう形での対談は初めてでした(笑)。私はこれまで主に乾癬をテーマに表皮細胞を中心として研究をしてきましたが、塩原先生は免疫の面から薬疹やウイルスなどを中心に研究されてきたと思います。今回のテーマの「乾癬の病因」については、私は表皮細胞から考え、塩原先生はおそらくリンパ球あるいは樹状細胞(dendritic cell ; DC)などから考えるだろうと思うのですが、最近のトピックスになっている TIP-DC(TNF α /iNOS 産生樹状細胞)-Th17 細胞学説も組上に載せながら議論していきたいと思います。

【乾癬の病因論は表皮細胞から T 細胞へ】

飯塚 私たちが卒業した頃は、乾癬は表皮細胞に内在性の異常が存在する疾患だと考えられていました。ところが、1980年代にシクロスポリンが登場したことで、T細胞が病因となっているのではないかという話になりました。それまで乾癬の治療において、たとえばメトトレキサート(MTX)は表皮細胞に効くと考えられていましたが、現在では標的はリンパ球とされ、紫外線もリンパ球を主なターゲットにするという流れになってきています。塩原先生が乾癬に興味をもたれたのはどのようなことからだったのでしょうか。

塩原 私が最初に乾癬の免疫に興味をもったのは、乾癬の病変部の表皮にまず CD4 陽性 T リンパ球が入ってくることで発症し、そのあと当時サプレッサーと言われていた CD8 陽性 T リンパ球が侵入することで炎症が終息に向かうという story に興味を惹かれたからです。何故ならその頃、固定薬疹に興味があり、その病変部表皮にはもともと CD8 T 陽性細胞が常在しているはずだと考えていましたので、乾癬も同じように病変部に T 細胞が常在しているために同一部位に何回もくり返すのではないかと思ったからです。ただ、乾癬の場合、T 細胞の侵入はあくまできっかけとなるだけであり、主たる異常は表皮細胞にあるというスタンスでいました。

飯塚 私自身、表皮細胞説でずっとやってきたわけですが、必ずしも表皮細胞に限定できないかと思った理由が、あとでお話しする TIP-DC-Th17 細胞学説になります。

塩原 乾癬という病気は学問的にもおもしろく、どこを調べても異常があり、それで病態が説明できてしまいます。ですから、その時代に流行したパラダイムを使って説明するという試みが絶えず行われてきました。私は以前学会で、乾癬においては病変部に存在するすべてが犯人であって、まるで『オリエント急行殺人事件』みたいだと言った覚えがあります。それゆえに、調べる研究者によって全く異なった説明がなされてしまう危険性のある疾患なのです。

そのようななかで、表皮細胞が主犯ではないと言われるようになったのは、表皮細胞側の異常がみつかってこないということに原因があるのでしょうか。

飯塚 乾癬の無疹部の表皮細胞と正常人の表皮細胞の間に潜在的な異常があると考えて、これまでいろいろな増殖因子について調べられていますが、なかなか差が出てこないですね。ただ、そうだからといって、否定もできないわけですが。

塩原 その差が出てこないのは、我々が用いている *in vitro* のシステムがまだ完全ではないためではないのでしょうか？差が出ないのは“ない”のではなく、“出せないだけ”では

ないでしょうか？ 最終的に TIP-DC-Th17 細胞が関係するとしても、そこに至る過程で、もう一度表皮細胞に戻る必要があると強く感じています。

表皮の異常が乾癬を発症させることを最初に明らかにした動物モデルとして、Fiona Watt らのインテグリン β 1 のトランスジェニックマウスがあります。T 細胞も好中球も浸潤してくるし表皮の増殖もあるし、乾癬とまったく同じ病態が再現されていると言って良いと思いました。それなのに最近その動向を余り聞かなくなってしまったのは何故でしょう。

飯塚 Fiona Watt のインテグリン β 1 トランスジェニックマウスは suprabasal の発現で、ものが β 1 インテグリンなだけに、強発現した表皮細胞は真皮との接着をめざすと考えられます。それがリモデリングにもつながるのですが、接着場所を探しながら表皮細胞が動いていくので、乾癬様組織構築になるのだらうと私は考えています。

塩原 表皮の異常からスタートして、免疫異常が誘導されてくる。当時、これこそが究極の乾癬のモデルだと思ったのですがね。

飯塚 私は、高知大学の佐野栄紀先生が報告された、表皮細胞の活性化 STAT3 トランスジェニック乾癬モデルが、最近の表皮派における最も重要な知見だらうと考えています。同時にあのモデルでも CD4 陽性 T 細胞の重要性が再認識されています。

ただ、一般論として遺伝関係が想定され、ある年齢で発症する疾患を考えた場合、真の病因に至るのはトランスジェニックではなくノックアウトだという考えもあります。トランスジェニックは情報を positive に入れて、むりやり表現しますが、現実の疾患との対応という意味では、疑問が残る可能性があるのに対し、ノックアウトでは、往々にして表現型を示さない no-phenotype ですが、情報の質自体は確実に下がっているわけです。そこに何らかの刺激が入ったときに phenotype としての疾患が出てくるという、より現実の姿に近い要素があり、乾癬もそうだらうと思っています。

塩原 ノックアウトというのは、その分子だけがノックアウトされた結果を見ていると思われがちですが、実は必ずしもそうではなくて、代償性に同じような機能をもったものが増えた結果を見ている可能性もあります。

結果として乾癬の表現型になれば良いわけで、ノックアウトだけでなくトランスジェニックでもその可能性を考慮に入れる必要があります。

その点で、今こそ私はインテグリン β 1 トランスジェニックマウスにおいて DC はどうなっているかを知りたいのです。

飯塚 もうひとつ、表皮細胞の JunB ノックアウトで乾癬を作るモデルもあります。ですから、表皮説だけで乾癬の組織構築の形成は可能です。リモデリングで定量的にも乾癬構築を作ることができて、正常の 30 倍という表皮の増殖とつなげることができる。まったく創傷がない皮膚で、あたかも創傷が存在するようなスイッチが入ってしまうと、乾癬様組織構築にならざるを得ないというのがリモデリングの根本原理になります。

塩原 ですから、本来はリモデリングが終わったところで増殖はストップするはずなのに、しないのが問題となってきますね。

【Th1 および IFN- γ の役割は何か】

塩原 それに関連して、乾癬と対照的な疾患であるアトピー性皮膚炎におけるリモデリ

ングと考えられる痒疹が、あのような組織になるのはどうしてでしょうか。

飯塚 乾癬においては、正常の 30 倍の強い表皮増殖が起きており、真皮が引き伸ばされる形で組織構築ができています。IFN- γ は、その際に、真皮の増生を抑制する因子として働きます。そうすると、無理やり伸展されている真皮が、元に戻ろうとする力が働くため、あるところで平衡状態になります。ですから、乾癬というのは、ある程度以上の厚みには絶対になれないのです。アトピー性皮膚炎が痒疹になるのは、IFN- γ がなく真皮の線維化の阻害要因がないため、TGF- β などに基づく真皮の線維化が起こってくるためです。もちろん表皮も増殖するのですが、真皮の線維化が存在すると、表皮にとっては戻ろうとする真皮由来の収縮力がなくなるため、表皮と真皮の増殖、増生が、両方進み、盛り上がって行く形で痒疹に至ることになります。

塩原 その差は IFN- γ に対する反応性と考えられますか。

飯塚 それが Th1 (IFN- γ) と Th2 の決定的な違いではないかと思います。

塩原 しかし、アトピー性皮膚炎の病変部においては Th2 だけが多いわけではなくて、非常に Th1 も多いですよ。そうすると、表皮細胞の側の反応が違うということにならないでしょうか。

飯塚 その疑問には、直接、答えることはできませんが、増殖亢進に基づく表皮構築変化が前面に出る乾癬と異なり、アトピーでは、基本は Th2 で、表皮は炎症の場を提供しているにすぎないと、とりあえず考えています。むしろ表皮細胞におけるフィラグリンの関与も重要ですが。

塩原 どんな刺激でも繰り返し加えていけば、アトピー性皮膚炎様になることが多いように思います。つまり、アトピー性皮膚炎というのはかなり普遍的な反応であるのに対し、繰り返し刺激を加えても乾癬の動物モデルはできないのです。何故乾癬モデルを作るのが難しいかと考えたとき、いくら刺激の仕方を変えても、やはり表皮細胞側に異常がないと乾癬にはならないからということなのですね。

飯塚 それが私どもの従来からの主張で、この場合、特に IFN- γ が頑張っているために、結果的に乾癬の病変部では IFN- γ 依存性に、非常に多くの遺伝子発現もみられます。

塩原 それは IFN- γ が絶えず高い状態であるので、その IFN- γ 依存性のサイクルになりやすくなっているのですね。

飯塚 おっしゃるとおりで、その結果、IFN- γ に依存する所見がたくさん出てきて、そのひとつが線維化の抑制なんだろうと思います。同じように、関節リウマチと関節症性乾癬の違いとして、関節症性乾癬は関節リウマチに特徴的な骨のびらん、破壊は、強くありません。これも IFN- γ のためと思っています。

塩原 しかし最近、関節症性乾癬から RA に進展する症例が結構多いですね。それは、もしかすると治療がそういうシフトをもたらしているのかもしれないと思っています。そうすると両者には従来言われたほどの明確な差はないのではないのでしょうか？

飯塚 もちろん関節症性乾癬でも、ムチランス型のように、強い関節変形がくるものもあります。しかし、大部分の関節症性乾癬は骨びらんはあまり起きません。それがおそらく関節リウマチと関節症性乾癬の違いで、要するに IFN- γ はおそらく修飾因子なのですが、それが猛烈に働けば、当然のことながら、病態として、より前面に出てくる所見になります。

塩原 ただ、IFN- γ 発現の程度だけでいうと、乾癬よりほかの疾患のほうがはるかに高い場合が多いと思います。アトピー性皮膚炎でもかなりありますし、本当にIFN- γ という非常にユビキタなサイトカインが乾癬の発症にそれほど意味があるのかという疑問も出てきます。絶えず出続けていて、それに対して反応する経路が非常に発達しているのは認めますが、だからといって、IFN- γ が主役なのかということ、それはむしろより下流であろうと思います。

それより上流にあるのが異常なDCだとしたら、それこそそういう異常なDCを作り出しているのは異常な表皮細胞とはいえませんか。

飯塚 結局、このスキーム(図1)でいうと、問題は上流にあるものが、なぜ動き出すのかという話になるでしょう。

塩原 この細胞がどこから来るのか、という話にもなりますね。

飯塚 しかし、それは表皮派ではなく免疫派の問題にはなりませんか？

塩原 そうではなくて、私は乾癬の表皮細胞が、いかなるDCをそこに呼び寄せそれを分化させ得るかというように考えた方が良いでしょう。

飯塚 イメージとしては、相互依存関係にあるということですね。

塩原 最初にそこに異常な表皮細胞があり、それがDCを教育するのに失敗した結果が、乾癬ではないか、というのが私の考えです。最初の表皮細胞とDCの相互作用は普遍的に起こる現象といえますが、表皮細胞がどういう反応をとったとき、例えばどういうサイトカインの組み合わせをどの様な順番で産生したとき、異常なDCが出来てくるのかが問題ではないかと思うのです。

飯塚 なるほど。しかし、それは実験系の問題もあって、表皮細胞からのアプローチでは、なかなか出せないのです。

塩原 例えば正常の腸管では、上皮細胞からthymic stromal lymphopoietin(TSLP)が出て、それが常在細菌にあまり反応しないタイプのDCを教育するのに貢献しているといわれています。それが壊れたのがクローン病です。乾癬も同様に表皮細胞がDCをどう教育するかというところに話を持っていくべきではないでしょうか。

飯塚 まだ見つかっていない免疫系に関与する内因性の異常が見つかるかもしれないわけですね。

塩原 例えば固定薬疹の非病変部でも、わずかですがCD8陽性T細胞は常在しています。そのため、原因薬剤をそのまま投与し続ければ、やがては病変部になるわけです。つまり明日の病変部と言えます。乾癬もそうですよね。

飯塚 なるほど。でも、同時にそれは、先生のお仕事の固定薬疹同様、pre-activatedの状態にある免疫担当細胞のおかげという理屈も成立するでしょう。

【T細胞からTIP-DC-Th17細胞説へ】

飯塚 私はずっと表皮説でやってきましたが、TIP-DC-Th17細胞説をみたときに、DCを皮膚のレジデント細胞として位置づけてとらえると、たとえばDCに問題があっても乾癬が起こる可能性はあると感じました。リンパ球では、その由来が、どこから来るかわからないから難しいだろうと思っていたのです。

塩原 しかし、CD8陽性Tリンパ球だってずっと病変部にいるという点では皮膚のレジデ

ント細胞といえるわけです。そう考えると、異常な DC の存在を認めるなら異常な CD8 の存在も認めないといけないという話になります。そうすると、表皮細胞自身がそのような異常な細胞をも養えるだけの能力をもっていると考えるか、あるいは本来そのような異常な細胞は排除しなくてはならないのに、逆にそのように教育してしまう点に問題があると考えた方が良く思うのです。いかに TIP-DC といえども、他の DC や CD8 にしても CD4 にしても、初めから皮膚に常在していた訳ではなく、所詮皮膚以外から来るわけです。ですから、そういう意味では、私は今でも表皮細胞が主犯であると思っています。

飯塚 なんだか、冒頭の前置きと異なり、話しているスタンスが逆みたいになってきましたね (笑)。私自身、乾癬の表現型は無論、表皮が主であり、ずっと乾癬表皮細胞説できたわけですから、そうあってほしいと今でも思っているわけです。ただ、DC が前面にでてくると、表皮細胞だけでもっていく必然性は必ずしもないかもしれない。要するに、表皮細胞以外に、いわゆるレジデント DC を含めた場としての皮膚の理解が必要なんだろうと、若干の軌道修正がかかってきたという感じです。

塩原 乾癬において次々と新しい概念が提唱されてきた歴史的な経緯でいうと、治療効果がその時々々の提唱に影響を与えてきたように思います。

飯塚 そうですね。

塩原 DCに作用すると思われる抗TNF α 製剤がよく効いた一方で、T細胞の遊走を阻止する Efalizumab は効きませんでした。リンパ球の遊走阻止を目的とした治療に関して、私は以前から懐疑的に思っていました。なぜなら制御性T細胞(Treg)も遊走してくるので、遊走を阻止するというのは、炎症を起こすような悪い細胞だけを阻止しているわけではないということです。ですから、炎症を修復するように働く細胞までも阻止してしまう可能性があるのです。コンスタントな治療効果は得られないだろうと予想していました。

それに対して、TNF α は免疫反応の多くの部分に関与する中心的なサイトカインですから、それは効くとは思いますが。しかし、抗TNF α 製剤を投与すればTNF α が本当に抑えられるかというそれは疑問です。実際、乾癬患者の血清中のサイトカインを調べてみたところ、抗TNF α 製剤を使うと、TNF α は著明に減るかという必ずしもそうでもない。その一方で、IL-1 β やIFN γ は増えていました。

飯塚 塩原先生は以前、乾癬皮疹の程度と IL-1 逆相関の論文を発表されていましたが、IL-1 は本当の意味のプライマリーサイトカインなので、動き出したら、あとは御用済みとなって低下するという理屈は、なるほどと思いましたし、それにつながる話ですね。そうですか。IL-1 β は上がりますか。

塩原 TNF α を抑制すると IL-1 β が亢進して、むしろ IL-6 が下がる例がありました。抗TNF α 製剤を投与すると、TNF α だけが抑えられると思いがちですが、実は抗 TNF α 製剤を投与することによって、サイトカインネットワークが大きく変わり、ほかのサイトカインが代償的に動くことにより効果として現れるのではないかと考えています。

飯塚 それは重要な御指摘で、シェーマというものの危険性につながる問題だろうと思います。特集論文で私が示したような概念図(図1)は、結局のところ、カスケードの一種であり、そこから出てくる発想として、最上流のところを止めればいだろうと考えがちですが、実は一方通行ではなくネットワークなのですね。ネットワークなら、この概念図の下流を止めても、ネットワークの変動として影響が上流に及ぶ可能性は大いにあります。

そういう図もつけておきましょうかね(図2)。

塩原 乾癬患者の血清でサイトカインを調べたときにもう一つ重要だと思ったのは、どういう治療をしている患者に抗 TNF α 製剤を投与するかにより、サイトカインパターンは大きく異なってくるのです。たとえばシクロスポリンを投与している人に抗 TNF α 製剤を投与する場合と、MTX を投与している人に抗 TNF α 製剤を投与する場合、それから何も投与していない人に抗 TNF α 製剤を投与する場合と、おそらく全然違うのに、その辺りは殆ど検討されていません。われわれが検証する必要があると思います。

飯塚 抗 TNF α 製剤を、たとえばクローン病に使用すると、奇妙なことに、ある確率で乾癬様皮疹がでてきます。Paradoxical side effect とよばれていますが、病態を考える上で、極めて興味深い所見です。生物学的製剤の 80%問題につながる所見だろうと思っています。

塩原 80%というのは、どういう意味ですか。

飯塚 生物学的製剤において 80 percent problem といって、有効率が 100%にはならないで、大体、80%にとどまるという経験則です。この 80%という数字自体、驚くべき高い数字なのですが、残り 20%に対する説明が必要になります。その 20%は、推定では、形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid DC ; pDC)から発する系があるのだらうと思っています。

塩原 たとえばクローン病のときに DC が大切だというのは、正常な腸管では腸管上皮により教育された DC によってさらに T 細胞が教育され、腸管上皮にある病原性のない抗原に対しては反応しないようになるわけです。それが壊れたのがクローン病です。

そうすると、表皮細胞の場合も、そこにいる DC に対して絶えず皮膚に常在するようないふれた抗原には反応しないように教育するはずだと思います。そういうものには反応しないで、病原性のあるものに対してのみ免疫機能を高めるとというのが本来の役割なのですから。

もう一つ、TIP-DC-Th17 細胞説において疑問なのは、感染に対して最初に動くはずの pDC との関係が明確ではないという点なのです。これは最初に Nestle のグループが言ったのですが、そのあとの Krueger たちの TIP-DC とどのような関係になっているかが説明されていないのです。

飯塚 結局、Nestle が出した概念が、あまりポピュラーになっていない理由は、乾癬全体の 80%に、抗 TNF α 製剤が効くということ、そしてそれが Krueger の TIP-DC-Th17 説でうまく説明がついてしまうことにあります。私自身は Nestle の概念で説明される乾癬は、頻度的には少ないかもしれませんが、ある確率で、必ず存在するのだらうと思っています。

塩原 Krueger らのなかでは抗 TNF α 製剤が DC に作用してアポトーシスを起こすという話でしょう。

飯塚 私の理解では、TNF α は pDC を抑え込んでしまうのではないのでしょうか。それを抗 TNF α 製剤が止める。そうすると、抑え込まれていた pDC は動きやすくなり、Nestle の概念に基づいた乾癬が産まれる可能性がありますね。

塩原 感染によって乾癬の最初の病変が生じる際には、pDC がまず動くわけだから。pDC のほうが上流になるわけでしょう。

飯塚 私にとっては、まだ、その部分は、カスケードではなくて並列なのですが、先生のおっしゃる通り、そう考えているグループもあります。

塩原 乾癬が起こるときの病変を最初につくるのが pDC だらうと考えれば、乾癬病変が

感染に伴って起こりやすいということが良く理解出来ます。そして、いったん確立されてしまうと、あとは TIP-DC が主役を務めるのだろうというのが、今の説との妥協点だと思います。

TIP-DC が TNF α に対して非常に選択的に感受性が高いというのは、TIP-DC 自身が TNF α をもっているからということでしょう。

飯塚 自分がつくりながら、セルフ・アクティベーションみたいなイメージですね。

塩原 自身がアクティベーションになっているし、それをもっているから障害されて効くという話ですよ。しかし、通常そんなに多いポピュレーションでもないですよ。

飯塚 Krueger によると乾癬皮疹部では 30 倍だそうです。

塩原 病変部と非病変部で本当にそんなに違うのでしょうか。非病変部にも当然 TIP-DC はあるはずですよ。そんなに増えないと病変にならないとしたら、それが病変の成立に決定的な役割をしていないということになりませんか。そのあたりからも、正直なところ TIP-DC-Th17 細胞説というのは、概念としては面白くても、信じてしまうのは非常に危ういのではないのでしょうか。

飯塚 結局、この学説が、とりあえず信用されている理由は、先ほど先生がおっしゃったように、抗 TNF α 製剤が非常によく効いているという治療効果的根拠なのですね。しかも、それは治療なので、臨床的に、非常に大きな意味のある根拠になっている。

【今後の乾癬の病因論はどこへ向かうのか】

塩原 最近の乾癬の研究の歩みをじっくりみると、他の病変で言われた Th17、自己免疫の説に乗っかっていますよね。結局、いかに巧妙に、はやりのコンセプトを皮膚疾患の発症に結びつけるかというのが、乾癬研究のこれまでの流れです。しかし、TIP-DC-Th17 細胞学説の概念から言えば、自己免疫疾患がもっと起きてこなければならぬはずですよ。乾癬自身を自己免疫疾患と考えれば話は別ですが。

飯塚 報告はありますが確かにまれでしょうね。

塩原 ずっと診ている乾癬患者はたくさんいますけれども、関節リウマチ以外の自己免疫疾患はまず起きないような気がします。そういう意味でも簡単に TIP-DC-Th17 細胞学説に行き過ぎているのではないかというのが正直なところですよ。

私自身、免疫学を 35 年ほどやってきて、免疫学のパラダイムが危ないと感じるのは、あるパラダイムの使用期限が終わりに近づいたときなのです。Th1, Th2 パラダイムは物事をあまりに単純化し過ぎたと思います。その欠点を補うべく現れたのが Th17 です。私は最初 Th1, Th2 パラダイムが提唱されたとき、Th 細胞クローンの実験をしていたのでこの説はうそだと思いました。こんなに簡単に 2 分化できないからです。しかし、この説の普遍性は、そんな細かいことにこだわらず大局的に 2 つに分けたことにあったのです。

飯塚 そもそも Th1, Th2 パラダイムについては、マウスではきれいに証明できたかもしれませんが、ヒトになった瞬間に、バラバラとあいまい性が出てきましたね。皮膚疾患でも、たとえば乾癬と接触皮膚炎との違いが明確にならないということでも over-simplification ではないかという議論は、昔からずっとありました。

塩原 私は当然のように TIP-DC-Th17 細胞学説が提唱されたときにもあまり興味をもちませんでした。興味をもったのは、Treg が Th17 にシフトし得ることがわかったからで

す。

飯塚 それはマウスではなくヒトですか。

塩原 ヒトでも認められているようです。ある環境を与えられると Treg は IL17 も産生するようになるようです。たとえば CCR6 とか CCR4 陽性で皮膚に移行しやすい Treg 細胞が皮膚に浸潤して IL17 を産生すれば Th17 様になるわけです。

飯塚 たとえば、Th17 細胞とレチノイドの関連からいうと、レチノイドが入ると、Th17 方向への分化が抑制されて Treg に行くことが知られています(図 3)。そうすると、乾癬 Th17 細胞説からは「レチノイドは、だから効くんだ」という話になります。そのほか、ビタミン D3 は p40 を止めるので、IL23 を抑制し、効くというわけです。

塩原 まさしくその 2 つの治療は Treg を介して効くように思います。そう考えると Treg と Th17 の相互関係あるいは相互移行、それが重要ではないかと思っています。それを支配するようなものが、DC なのかもしれないですね。

飯塚 Treg は、一般的な抑制系にみえるのですが、どうお考えですか。

塩原 Treg のなかには、ある状況下では Th17 様の機能を発現し得るわけですから必ずしもいつも抑制してばかりいるわけではないと思います。しかしその場合、Treg の機能と言う面からみると、あたかもその機能が落ちているというようにみえるでしょうね。

飯塚 乾癬ではそう報告されていますね。

塩原 しかし、それは今から振り返ってみると Treg の機能低下ではなく、Th17 へのシフトをみていたかもしれないわけです。

飯塚 そのあたりの問題として、たとえば Th17、最近では T22 など、新しいサイトカインプロフィールを示す細胞が出るたびに、免疫学は、どうやってそれまでの概念と折り合いをつけるか、そればかりをやっているように私たちには見えてしまいます。しかし表皮細胞の場合は、本当の意味でのパラダイムシフトに相当する激変は、そうたくさんはありません。

塩原 それでも DC との co-culture など、やることはいっぱいあるわけです。表皮細胞だけという状況は現実の病気ではあり得ないのに、ケラチノサイトだけを培養して異常が見つけれないと言っているように思えます。ですからなぜそういうことをしないで、免疫派の概念をそのままとり入れようとするのかというのが疑問です。

飯塚 なるほど。おっしゃることは良くわかるのですが、ただ DC にもいろいろな種類があるでしょうし、DC の臓器 targeting の問題まで含めて考えると、TIP-DC-Th17 説は、表皮派にとっても無視できないほどのインパクトがあるというのが趣旨です。もう 1 度、確認しておきますが、私自身、決して表皮細胞原発説を否定しているのではなく、最終的に表皮の異常である可能性は大いにあるし、そうあってほしいと今でも思っているのですよ (笑)。

塩原 きれいなバラにはとげがある、きれいな説には (落とし) 穴がある、というのが私の信条です (笑)。TIP-DC 説は一見すると確かにきれいな説ですが、これだけに頼って考えるのはとても危険だと思います。とくに TNF α という生体防御にとって重要なサイトカインを抑制するというのは本当に危険です。最近 MTX を使っている患者さんに B 細胞リンパ腫が増えています。リンパ腫の発症という点では乾癬だけでなく、アトピー性皮膚炎でもステロイド治療に関連して最近報告されていますよね。

そういった例以上に抗 TNP α 製剤はそのリスクを著明に上げるので、どこかで歯止めをかけないといけないと思うのです。いかに治療成績がよいといっても、たまたま短期的にみて効果が上がっているだけで、何十年という長期的に見た場合本当に有効性が安全性を上回るのだろうかというのが、ちょっと懐疑派としてはありますね。

飯塚 塩原先生のおっしゃるとおり、これからの動向を見守っていくべき問題ですね。

というわけで、今日は、塩原先生と今話題の TIP-DC-Th17 細胞学説をめぐって、深い(笑)、お話をさせていただきました。どっちがホストかわからないような対談になりましたが(笑)、少なくとも私にとっては、実に考えさせられるというか、意義のある対談でした。何を問題とみるのか、問題提起のほうに研究者の真の資質が現われるとよくいいますが、塩原教授のお話をうかがっても、その通りだと思います。その意味で、議論の過程で、いろいろと本質的な問題提起をしていただき感謝しています。本当にありがとうございます。

図の説明

図 1 : TIP-DC-Th17 細胞学説に基づく乾癬の病態図

詳しい説明は〇〇ページ参照。このような図においては、病因論は、上へ上へとさかのぼっていくことになる。

図 2 : ネットワーク的にとらえた TIP-DC-Th17 細胞学説の概念図

上流から下流に向かう一方向性のカスケードとは異なり、ネットワークでは、下流に存在する因子が上流に影響を及ぼし、全体像が構成される。この図では、IL-1 を例にネットワーク化した。表皮細胞由来の IL-1 α は、シグナル情報としては IL-1 β と同値であり、DC や Th17 分化に働く。

図 3 : CD4 陽性 T 細胞の分化機構

naïve CD4 陽性 T 細胞は、各種分化シグナルのもとに Th1, Th2, Treg, Th17 へと向かう。TGF- β と IL-6 に依存するマウスと異なり、ヒトでは、IL-1 β と IL-6 で Th17 への分化が進む。レチノイドは Th17 への分化を抑制し、Treg へと向かわせる。

対談を終えて

われわれ 2 人は、卒業大学は異なるものの同期相当で、実に長い付き合いになる。にもかかわらず、対談は初めての機会となった。

この座談会は、その数日前、書き上げた、小生の総説(本誌 〇〇ページ)をベースに、組み立てられている。通常、乾癬については、表皮派(飯塚)、とリンパ球派(塩原)、に目されている(ような気がする) 2 人だが、近年の TIP-DC-Th17 細胞学説については、飯塚がリンパ球学説容認的、塩原がむしろ懐疑的という、逆の意味で、対照的な構図が現れてし

まい、なかなか、おもしろい。お互いに、自分の領域の弱点が、より強くみえてしまうということかもしれない。

打ち明けていうと、当日は、2人とも途中で録音が入っていることを忘れてしまうような、極めて広範な議論となり、実はこの何倍かの情報が、飛び交うやりとりとなった。はっと気がついたら、時間が大幅にオーバーしていたというわけで、二人とも赤面したような次第である。一体全体、これをどうやってまとめるの？という話になったのだが、編集部が、実にうまく取捨選択して整理してくれた。いずれにしても、2人にとっては、久しぶりに充実した(?) 論争の時間となった。同意する、しないはともかく、議論が、瞬間、瞬間で、完璧に噛み合うのは、一種の快感である。同期の塩原教授に感謝したい。予想通り、怖るべき対談相手だということも、よくわかった。

by Iizuka

飯塚 一：

1949年北海道札幌市生まれ。札幌西高等学校を経て、1973年北海道大学医学部卒業。同年、北海道大学皮膚科学教室(三浦祐晶教授)に入局。1974年から米国マイアミ大学に留学。故 Halprin 教授、故安達健二教授の指導を受ける。1978年北海道大学医学部皮膚科助手。1982年旭川医科大学皮膚科講師(大河原 章教授)。1986年に同大学教授に就任、現在に至る。2006年から日本乾癬学会理事長。