

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:147～151.

【乾癬の新しい病因論】
乾癬の病態
TIP-DC-Th17細胞学説をめぐって

飯塚一

はじめに

歴史的に見て、乾癬ほど、その病態論が大きく変遷してきた疾患はない。筆者が大学を卒業した1970年代までは、乾癬では表皮細胞に異常があるとする表皮細胞学説が全盛であった。すなわち乾癬では正常の30倍にも及ぶ増殖亢進が存在し、それに伴う急速な角化が、本疾患の本体であるとする見方である。これは、ある意味で当然の見解で、乾癬の特徴的な病理組織像をみたものは、誰でも表皮の異常に思いをはせるはずである。特徴的な嵌合像は表皮細胞増殖に関与する基底細胞層の面積を大きくしている像とみなされるし、急速なターンオーバーに基づく異常角化は、あたかも創傷治癒をなぞったかのような、表皮の異常パターンとして解釈される¹⁾。

この概念は、1980年代のシクロスポリンの有効性に基づくT細胞学説により大きな変更を迫られた。乾癬はむしろT細胞の異常であり、表皮はそれに伴う2次的な変動を示しているにすぎないという見解である。以後、乾癬の病態については、表皮細胞派とリンパ球派にわかれ、どちらかといえば後者が優勢のまま推移してきたわけであるが、後述するように、リンパ球学説も、いくつかの本質的な弱点を抱えていたため、筆者を含め表皮細胞異常説を信奉するものにとっては、決定的なものとはなりえなかった。近年になり、生物学的製剤の優れた臨床効果が見いだされ、それに基づくTIP-DC—Th17細胞学説が生まれ、現在に至っている²⁻⁴⁾。この説は、長年、表皮細胞異常説を唱えてきた筆者ですら、自身の見解に疑義を抱かせるほどの、インパクトを与えるものである。以下、本稿では、歴史的経緯も踏まえ、これらの点について考察してみたい。

T細胞(Th1細胞)学説

シクロスポリンの優れた臨床効果は、乾癬におけるT細胞、特にCD4陽性T細胞の関与を想定させたが、当時は、ちょうどT細胞のサイトカインプロフィールに基づくTh1, Th2パラダイムの成立時期にあたっており、その結果、皮膚科領域では、Th1反応として、アレルギー性接触皮膚炎と乾癬が、Th2反応としてアトピー性皮膚炎が想定された^{5)注1)}。Th1の典型的なサイトカインはIFN- γ であるが、事実、乾癬病変部ではIFN- γ が増加しており、また多くのIFN- γ 依存性遺伝子発現が証明される。

表皮派からみて、本学説の最大の問題点は、Th1のマーカーサイトカインであるIFN- γ が表皮細胞の増殖抑制を示すことにある。後述するように、乾癬の組織構築形成には表皮細胞増殖が必須であり、その意味でTh1細胞学説は初めから矛盾をかかえていたといわざるを得ない。これについては、乾癬の表皮細胞はIFN- γ に対する反応性が正常表皮より低下しているとする報告がなされたが、苦しい説明であることには変わりない⁶⁾。そもそも、

この説では、乾癬と接触皮膚炎が区別不能で、なぜ、接触皮膚炎ではなく乾癬の皮疹が生じるかについての説明がないのである。注2) したがって、乾癬無疹部表皮に内在する異常は無視できないとするのが、表皮派の見解であり、T細胞は、この表皮細胞の異常を顕在化する要因の1つに過ぎないと考えられた(図1:A)7)。この過程で、表皮の異常としてのSTAT3の持続活性化とCD4陽性T細胞の共同作業により乾癬が形成されるとするSanoらの乾癬モデルが注目されたのである8)。なおTh1,Th2パラダイムについては、免疫反応抑制系としてのTreg等が現われたが、こと乾癬の病態論に関する限り、Th1スキームそのものには、大きな変更はなかったといつてよい。

乾癬における表皮リモデリング

乾癬の本質的な異常が表皮にあるとすると、乾癬無疹部表皮は正常表皮と異なった挙動を示すはずである。たとえば、各種増殖サイトカインに対する反応性が、乾癬無疹部表皮細胞では正常と比べ亢進しているというような挙動が予想される。いろいろな施設で、これにのっとった検討がなされたが、残念ながら、現時点で、確定的な因子は同定されていない。ただし、その過程で明らかになったのは、乾癬皮疹部ではEGF受容体系を代表とするシグナル伝達系の活性化がおきており、表皮細胞増殖と遊走(migration)の亢進がみられるという概念である。ちなみにSTAT3には、いろいろな活性化機構があるが、そのなかにEGF受容体系も含まれるため、これは前述のSanoらのスキームにも矛盾しない。

さらに乾癬における組織解析が進められ、増殖亢進だけで乾癬の特徴的な組織構築が生まれるとするリモデリングの概念がうまれた9,10)。特に重要なことは、本来、創傷のないところに、EGFなどの創傷シグナルが入り、強い増殖亢進が引き起こされると、乾癬の特徴的な組織構築が自然に現れてくるという概念で、たとえば乾癬の特徴的な嵌合像は、リモデリング機構による当然の論理的帰結となる。さらに、このとき、真皮の線維化が起きないことが乾癬の組織構築形成に必須であり、これにはTh1由来のIFN- γ によるTGF- β の抑制が想定された11)。TGF- β は、表皮細胞増殖の強力な抑制因子であるが、線維化亢進もあわせ、TGF- β の関与の有無により、乾癬とアトピー性皮膚炎の組織構築の違いも明確になる。この観点からすると、Th1細胞学説は、IFN- γ によるTGF- β の抑制はともかく、IFN- γ の表皮細胞増殖抑制部分で、明らかに具合が悪い。

生物学的製剤

乾癬のT細胞学説は、シクロスポリン以後も、治療との関連で検討が進められ、作用をピンポイントに抑える、いくつかの生物学的製剤がうまれた。最初に臨床応用されたのが活性化memory T細胞を抑制するAlefaceptで、これは有効率が低く、PASI 75に相当する軽快を示すのは投与患者の20-25%にすぎなかった12)。ついで開発された、リンパ球の皮膚への遊走を止めるEfalizumabも、有効性に比べ、リバウンドや膿疱化の率が高いなどの欠点を有していた13)。このことは生物学的製剤の有効性のみならず、T細胞学説その

ものに疑義をもたらす結果であり、一時は生物学的製剤に関する悲観論も生まれたほどである。

一方、転機は意外なところから現われた。関節リウマチに著効を示す抗 TNF α 製剤が、乾癬にも臨床応用され、これが有効率 80% 以上にも及ぶ劇的な効果を挙げたのである (13-15)。さらに抗 IL12,IL23/p40 抗体の優れた臨床効果が示され現在に至っている (16)。これに伴って出現してきたのが、TIP-DC—Th17 細胞学説である。

TIP-DC—Th17 細胞学説

Th17 細胞は IL17 を産生する CD4 陽性 T 細胞として定義されたものである。この細胞が同定されてから、たかだか 4—5 年にすぎないが、関節リウマチ、クローン病を含め多くの慢性炎症性疾患において、病態に本質的な役割をはたす細胞として注目されている。皮膚では、乾癬が代表疾患と考えられており (2-4)、Th17 細胞は、IL-17 のほかに、IL-22 を産生し、これが表皮細胞増殖を引き起こす (18)(図 1 : B)。また IL-17 は、好中球をはじめとする炎症細胞の遊走に関与し、 β -defensin の発現増強などを介して、乾癬における自然免疫にも関与する (19)。Th17 細胞は、通常、IFN- γ は産生せず、むしろ IFN- γ 産生 Th1 細胞は、Th17 の抑制系とされる。さらに皮膚においては Th17 細胞の増殖維持には、TNF- α , iNOS-producing dendritic cell (TIP-DC) が重要な役割を果たすと考えられており (注 3)、TIP-DC は、Th17 細胞の増殖維持に必要な IL-23 を産生し、また TNF- α は TIP-DC の活性化維持に必須である。前述の抗 p40 抗体は、p40 が IL12,IL23 両者の共通分子であるため、結果的に IL23 を抑え、Th17 細胞を抑制することになる。

このように、TIP-DC—Th17 細胞学説は、抗 TNF- α 製剤と抗 p40 抗体の乾癬に対する有効性を、非常にうまく説明するものであり、近年の乾癬の病態研究は、本学説を中心に検討が進められているといっても過言ではない。なによりも、この説は、乾癬と接触皮膚炎の違いを明確に示すものであり、また、乾癬における Th1 細胞の位置づけについても、IFN- γ が Th17 に対するブレーキとして働くため、乾癬では、あたかも亢進している Th17 反応を抑えるかのように、Th1 が動き出す形で、Th17, Th1 細胞の両者が関与するという見解が成立する。さらに、近年の知見では、皮膚においては IFN- γ と Th17 細胞の共同作業や (20)、IL17 と IFN- γ の両者を産生する Th17 細胞の可能性も示唆され (21)、その結果、乾癬では本来、表皮細胞増殖抑制作用を示す IFN- γ が証明されること、また、IFN- γ 依存性の遺伝子発現が多数みられることなどが、無理なく説明される。さらに、関節症性乾癬では、関節リウマチと異なり、骨破壊があまりこないことも説明可能となる。IFN- γ は、RANKL 依存性 osteoclast 抑制因子だからである (22)。

TGF- β の関与

TIP-DC—Th17 細胞学説は、乾癬の病態を非常によく説明するものではあるが、筆者自身、乾癬の病態論として、この説を当初から無条件に認めたわけではない。それはこの細胞の

分化の様式に関係する。Th17 への分化は、マウスにおいては、本来 TGF- β (と IL-6) に依存するとされたが 23)、前述したように TGF- β は表皮細胞増殖の強力な抑制因子であると同時に、真皮線維化因子であり、リモデリングの概念における乾癬組織形成において、正反対の作用を示すサイトカインにほかならないからである。注 4)

2007年に、Th17 細胞の分化制御機構において、大きな変更が加えられた 24,25)。本来、TGF- β 依存性であったはずの Th17 が、マウスと異なり、ヒトにおいては、むしろ抑制系であるとする発見である。この結果、Th17 細胞分化における、TGF- β 依存性がはずれ、乾癬のリモデリングも含めて説明可能となり、表皮細胞学派にとっても最大のネックが解消されるという形で現在に至っている。次の問題は、当然、乾癬における Th17 細胞の皮膚への **targeting** 機構の解明であり、これに關与する TIP-DC を含めた”inflammatory” DC26) の検索の過程で、最終的に乾癬の病態が解決されることが期待される。

おわりに

TIP-DC—Th17 細胞学説は、乾癬の病態論における近年の最大のパラダイムシフトと考えられる。いまだ決着のついていない乾癬の疾患感受性遺伝子も、同定された段階では、何らかの形で、この説につながることを期待される。

乾癬研究の歴史を振り返ると、皮肉なことに、病態の解析からのアプローチよりも、むしろ、ある特定の治療の劇的な効果が、乾癬の病態解明のブレークスルーになってきた経緯が見て取れる。いかなる病態論も、最終的に治療との関連がなければ、**academic chat** にすぎない。その意味で、生物学的製剤の驚くべき有効性が、TIP-DC—Th17 細胞学説の正当性を、結果的に保証していることは注目すべきである。

乾癬の病態論については、新説が現われては消えるという歴史が繰り返されてきた。TIP-DC—Th17 細胞学説が、どの程度の寿命を保つかは今後の問題であるが注 5)、本学説が、乾癬の病態のかなりの部分を矛盾なく説明する極めて有望な理論であることは間違いない事実であり、乾癬の病態に携わっているものは、表皮派、リンパ球派を問わず、当分、眼を離せない。

注 1) 厳密には、アトピー性皮膚炎の慢性期では、Th2 のほか、Th 1 の要素も關与する 27)。

注 2) アレルギー性接触皮膚炎の **effector** 細胞は、現在、Th1 細胞のほか、CD8 陽性 Tc 1 細胞が考えられているが 28)、乾癬でも Tc1 細胞の關与が報告されている 29)。いずれにしても、サイトカインプロファイル上は IFN- γ 産生細胞であることには変わりはない。

注 3) TIP-DC については、本稿では Krueger らの呼称に従っている。本細胞は、CD11c(+), CD1c(-) myeloid DC で、”inflammatory” DC ともよばれ 26)、場合によっては、ヘテロな細胞群の可能性もある。もともと皮膚に常在する CD11 c (+),CD1c(+) **myeloid dermal DC** は、乾癬では増加がみられないが、TIP-DC は、3

0倍にも増加しているという。CD1cは、別名 BDCA(blood dendritic cell antigen)-1ともよばれる。

注4) これは、乾癬における TGF- β の増加の可能性 30)とは別の次元の話で、乾癬では、何らかの形で TGF- β が抑えられていなくては、リモデリング機構に基づく病変そのものが成立しない。

注5) 紙面の都合で本稿では触れなかったが、乾癬では CD4+Th17 細胞のほかに、CD8+IL17 産生細胞の関与も想定されている 20)。また、乾癬と対比されるアトピー性皮膚炎における Th17 の関与の有無については、実は決着がついていない 31, 32)。これに関連して、最近では、IL22 は産生するが IL17 を作らない” T22” T 細胞という新しい役者が現われ 33)、状況はさらに混沌としている。アトピー性皮膚炎における Th17 の動向によっては、乾癬の TIP-DC—Th17 細胞学説自体が大きな影響を受けることになる。

文献

- 1) 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
- 2) Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 445: 866-873, 2007
- 3) Nickoloff BJ: Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat Med* 13: 242-244, 2007
- 4) Lowes MA, Kikuchi T, Fuertes-Duculan J, et al: Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 cells. *J Invest Dermatol* 128: 1207-1211, 2008
- 5) Uyemura, K, Yamamura M, Fivenson DF, et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J. Invest. Dermatol.* 101: 701-705. 1993
- 6) Nickoloff BJ, Mitra RS, Fisher GJ, et al.: Decreased growth inhibition by gamma interferon is associated with increased production of transforming growth factor alpha in keratinocytes cultured from psoriatic lesions. *Br J Dermatol* 121:161-174 1989
- 7) 飯塚 一：乾癬治療のピラミッド計画。日皮会誌 116 : 1285-1293, 2006
- 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* 11: 43-49, 2005
- 9) Iizuka H, Ishida-Yamamoto A, Honda H: Epidermal remodelling in psoriasis. *Br J Dermatol* 135: 433-438, 1996
- 10) Iizuka H, Honda H, Ishida-Yamamoto A: Epidermal remodeling in psoriasis (II):

a quantitative analysis of the epidermal architecture. *J Invest Dermatol* 109: 806-810, 1997

- 11) Ghosh AK, Yuan W, Mori Y et al. Antagonistic regulation of type I collagen gene expression by interferon-gamma and transforming growth factor-beta. Integration at the level of p300/CBP transcriptional coactivators. *J Biol Chem.* 276:11041–11048, 2001
- 12) Ellis CN, Krueger GG, et al: Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *New Engl J Med* 345: 248-255, 2001
- 13) Lebwohl M, Tyring SK, Hamilton TK, et al: A novel targeted T cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 349: 2004-2013, 2003
- 14) Leonardi CL, Powers JL, Matherson RT, et al: Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *New Engl J Med* 349: 2014-2022, 2003
- 15) Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to severe psoriasis: a phase III, multicentre, doubleblind trial. *Lancet* 366:1367-74, 2005
- 16) Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 55:598-606, 2006
- 17) Krueger GG, Langley RG, Leonardi, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 356: 580-592, 2007
- 18) Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al.: Interleukin-22, a T_H17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 445: 648-651, 2007
- 19) Liang SC, Tan X-Y, Luxenberg DP, et al.: Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by $Th17$ cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 203: 2271-2279, 2006
- 20) Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, et al.: Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN- γ : Mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol* 181: 4733-4741, 2008
- 21) Zaba LC, Fuertes-Duculan J, Eungdamrong NJ, et al.: Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and $Th1/Th17$ cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol* 129: 79-88, 2009
- 22) Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T- cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature* 408:600 - 5. 2000

- 23) Mangan PR, Laurie E, Harrington, et al.: Transforming growth factor- β induces development of the Th17 lineage. *Nature* 441: 231-234, 2006
- 24) Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F: Interleukins 1 β and 6 but not transforming growth factor- β are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* 8: 942-949, 2007
- 25) Wilson NJK, Boniface JR, Chan BS et al: Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 8: 950-957, 2007
- 26) Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA: Resident and "inflammatory" dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol* 129: 302-308, 2009
- 27) Ong PY, Leung DY: Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 6: 384-389, 2006
- 28) Kimber I, Dearman RJ: Allergic contact dermatitis: the cellular effectors. *Contact Dermatitis* 46: 1-5, 2002
- 29) Ovigne JM, Baker BS, Brown DW, Powles AV, Fry L: CD8⁺ T cells in chronic plaque psoriasis are Tc1 cells producing heterogeneous levels of interferon-gamma *Exp Dermatol* 10: 168-174, 2001
- 30) Flisiak I, Chodynicka B, Polebski P, Flisiak R: Association between psoriasis severity and transforming growth factor β 1 and β 2 in plasma and scales from psoriatic lesions. *Cytokine* 18: 121-125, 2002
- 31) Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y: Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis, *J Invest dermatol* 128: 2625-2630, 2008
- 32) Guttman-Yassky E, Lowess MA, Fuentes-Duculan J, et al.: Low expression of the IL23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis. *J Invest Dermatol* 118: 7420-7427, 2008
- 33) Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, et al.: IL22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing Th17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 123: 1244-1252, 2009
- 34) Terui T, Ozawa M, Tagami H: Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: A neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol* 9: 1-10, 2000
- 35) Hashimoto K, Higashiyama S, Asada H et al: Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor is an autocrine growth factor for human keratinocytes. *J Biol Chem* 269: 20060-66, 1994

図：乾癬の病態生理

筆者の以前の乾癬病態の概念図 (A) と現在の概念図 (B) を示す。現在の図もあくまでも暫定的なものであることに注意。

A: 以前の病態の概念図。乾癬表皮細胞(keratinocyte)は、無疹部の段階で、すでになんらかの内在性の異常が存在し(図では*で示してある。)、EGF 受容体系を含めた創傷シグナルに過剰反応しやすい状態になっている。T 細胞は、乾癬無疹部表皮に働き増殖を引き起こす。IFN- γ や TNF- α といった 1 型サイトカインは、それ自身は増殖抑制作用をきたすが、*in vivo* では、表皮細胞増殖の co-stimulatory signal として働く。乾癬表皮細胞は、VEGF などの血管増生因子や IL-8, Gro- α などの好中球遊走因子を産生する。前者は乾癬で見られる血管増生を引き起こし、後者は、表皮内への好中球浸潤の原因となる。APC: 樹状細胞を含む抗原提示細胞 antigen presenting cell。表皮細胞は、補体 C3 も恒常的に発現しており、血液由来 C5 の活性化に伴う C5a により、好中球を引き寄せ働きもある (34)。

B: 現時点で想定される概念図。図Aの表皮細胞 (keratinocyte) の下流には、基本的に変更は加えていない。TNF- α ,iNOS-producing dendritic cell (TIP-DC)は、Th17 細胞の増殖維持に必要なIL-23 を産生し、またTNF- α はTIP-DC自身の持続活性化に関与する。Th17 細胞は、IL-17 や、表皮細胞増殖に関与するIL-22 を産生し、これらが乾癬の病態に関わる。またIL-20 も表皮細胞増殖を引き起こす。以前の概念図AのT 細胞に関しては、Th1 細胞が想定され、IFN- γ の関与が考えられていたが、図Bでは、Th1 は下方にずらしてある。IL22, IL20 は上流の免疫担当細胞由来であり、TGF- α , amphiregulin, HB-EGF等は、主に表皮細胞由来の、表皮細胞の増殖に関与する因子である (35)。この概念に従うと、アトピー性皮膚炎ではTIP-DC-Th17 部分が抑制されていることが予想されるが、注5に述べるように、異なる報告がなされており、議論に決着がついていない。以前の図Aにあった*が消えていることに注目。ただし、必ずしも表皮細胞の潜在的異常を否定しているわけではない。たとえば、もしアトピー性皮膚炎も含めて非特異的にTh17 経路が動いているとすると、乾癬では、改めてもう1度、表皮細胞に*がつく可能性がある。