

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2010年6月3日放送

第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会② 特別講演1

「TIP-DC—Th17 細胞学説からみた乾癬の病態と治療 2009」

旭川医科大学 皮膚科教授
飯塚 一

はじめに

近年、乾癬の病態論はパラダイムシフトとでもいうべき大きな変革期を迎えています。以前からあった T 細胞学説、より具体的には Th1 細胞学説は、欧米における乾癬に対する生物学的製剤の優れた臨床効果ともあいまって、TIP-DC—Th17 細胞学説という新たな概念に置き換えられようとしています。わが国でもその劇的な臨床効果は検証済みで、2010年1月には adalimumab と infliximab の2つの抗 TNF α 製剤が乾癬に対し認可されました。TIP-DC—Th17 細胞学説は、これから述べますように、Th1 細胞学説の最大の問題点であった IFN- γ の表皮細胞増殖抑制作用を巧妙にスキップする形で概念化されており、極めて有望な学説になっています。本日はこの説についてお話ししようと思います。

TIP-DC—Th17 細胞学説が出現するまで

歴史的にみると、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ました。当時はちょうど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ました。Th1 の典型的なサイトカインは IFN- γ ですが、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 依存性の遺伝子発現が証明されます。

この説の最大の問題は、実はこの Th1 のマーカーサイトカインである IFN- γ が表皮細胞増殖抑制作用を示すことにあります。乾癬の組織構築形成には表皮細胞増殖が必須

なのですが(1)、IFN- γ が病態の主導権をにぎっている限り、これに基づく乾癬の病態論は極めて危ういものといわざるを得ません。この間、現高知大学佐野教授による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形成されるマウスの乾癬モデルが注目されたのですが(2)、その本質的な意義も不明なままでした。ここに現われたのが、TIP-DC—Th17細胞学説であります。

TIP-DC—Th17細胞学説の概要

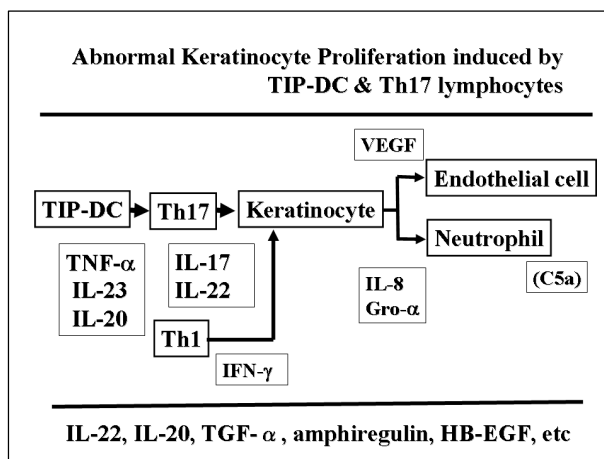
まず、Th17とよばれる細胞があります。Th17細胞はIL17を産生するCD4陽性の新しいT細胞として定義されたものです。この奇妙な細胞の存在は、実は10年ほど前から知られていたのですが、Th17細胞と正式に命名されたのが2005年ですから、歴史はたかだか4—5年にすぎません。ところが、関節リウマチ、クローン病を含め、多くの慢性炎症性疾患において病態に本質的な役割をはたす細胞として一躍注目されるようになり、現在に至っています。皮膚科では、ロックフェラー大学 Krueger 一派の精力的な研究によって、乾癬がTh17細胞依存性の代表疾患と考えられるようになりました(3,4)。

では、Th17細胞は、乾癬において、どのような意味を持つのでしょうか？

Th17は定義上IL-17を作るのですが、実はこのほかにIL-22も産生し、このIL22がStat3依存性に表皮細胞の増殖を引き起こすというカリフォルニア Genentech グループの発見が大きなブレークスルーとなりました(5)。ここにおいて、表皮細胞のStat3活性化とCD4陽性T細胞に依存する佐野教授のマウスモデルが乾癬の病態論の中で、鮮やかにつながったわけです。またIL-17は好中球をはじめとする炎症細胞の遊走に働き、 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いたします。この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の抑制系とされました。この点については、ヒトとマウスの種差に基づく議論があるのですが、いずれにしても、Th17細胞由来のIL22を中心とした表皮細胞増殖因子が動き出し、その結果、活性化された表皮細胞がさらに種々の増殖因子を自ら産生、分泌することによりこれらの因子がオートクリン、パラクリン的に働き増殖亢進を含めた乾癬の病態形成が無理なく説明されることになりました。

では、TIP-DCとは何でしょうか。実は皮膚においてTh17細胞の増殖維持にはIL23が必須なのですが、これを産生する細胞がTIP-DCで、TIPとはTNF- α 、iNOS-producingの頭文字をとって名づけられたものです。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 はそれ自身、TIP-DCの活性化維持に必須の因子となっています。抗TNF- α 製剤はしたがって乾癬に優れた有効性を発揮

するわけですし、現在、乾癬に対して申請中の抗 p40 抗体 ustekinumab も p40 が IL12、IL23 両者の共通分子であることから結果的に IL23 を抑え、Th17 細胞を抑制することになります (図)。



乾癬の新しい病態論

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ありません。なによりも、この説は乾癬における Th1 細胞について IFN-γ が Th17 に対するブレーキとして働くため、乾癬ではあたかも猛烈な増殖亢進を引き起こしている Th17 反応を抑えるかのように IFN-γ を産生する Th1 が動員され、その結果 Th17、Th1 細胞の両者が関与するという見解が成立いたします。

さらに、近年の知見では皮膚における IFN-γ と Th17 細胞の共同作業や、IL17 と IFN-γ の両者を産生する Th17 細胞の可能性、また IL17 を作らず、IL22 のみを産生する T22 細胞の存在などより複雑化してはいますが、いずれにしても、乾癬では本来表皮細胞増殖抑制を示すはずの 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が無理なく説明されることになりました。このほか、関節症性乾癬では関節リウマチと比べ骨破壊が相対的に弱いことも IFN-γ が RANKL 依存性 osteoclast 抑制因子であることから説明可能な現象になっています。

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ます。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っていくことが期待されており、東大グループの p40 遺伝子多型の先駆的な仕事も(6)、その観点から高く評価されます。

乾癬研究の歴史を振り返ると、ある特定の薬剤の劇的な効果が病態解明の突破口になってきた経緯が見て取れます。たとえばシクロスポリンは T 細胞学説を産み出し、その結果以前は表皮細胞が標的と考えられてきた PUVA を含む紫外線療法や MTX の真の標的はリンパ球とされるようになりました。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に値します。

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ました。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すが、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、しかも治療と直結した極めて有望な理論であることは間違いのない事実であり、当面、この方向で乾癬研究の流れが進んでいくものと思われます。

文献

- 1) Iizuka H, Ishida-Yamamoto A, Honda H: Epidermal remodelling in psoriasis. *Br J Dermatol* 135: 433-8, 1996
- 2) 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
- 3) Lowes MA, et al. Increase in TNF- α and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 19057-19062, 2005
- 4) Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 445: 866-873, 2007
- 5) 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
- 6) Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, et al. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3' -untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 30 : 161-166, 2002