

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

2014年4月24日放送

「第28回日本乾癬学会 シンポジウム 1-2

サイトカインを中心に見た乾癬の免疫学的病態」

日本大学 皮膚科
准教授 藤田 英樹

今回は「サイトカインを中心に見た乾癬の免疫学的病態」というタイトルでお話しさせていただきます。

サイトカインは細胞間の情報伝達を担う糖タンパク質であり、生体環境に応じて各細胞より産生・分泌され局所で各サイトカインに応じたレセプターを発現している細胞に作用し、細胞の生存・死・増殖・分化などの様々な反応を引き起こします。乾癬の病変部皮膚でも各細胞から分泌されるサイトカインが病態形成に寄与していると考えられます。現在のよう乾癬の免疫学的な病態の理解が得られる以前より、IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , TGF- α , HB-EGF等のサイトカインの病態への関わりが指摘されてきましたが、それぞれがどの程度重要であるか、言い換えると治療のターゲットとなるか、は分かっていませんでした。

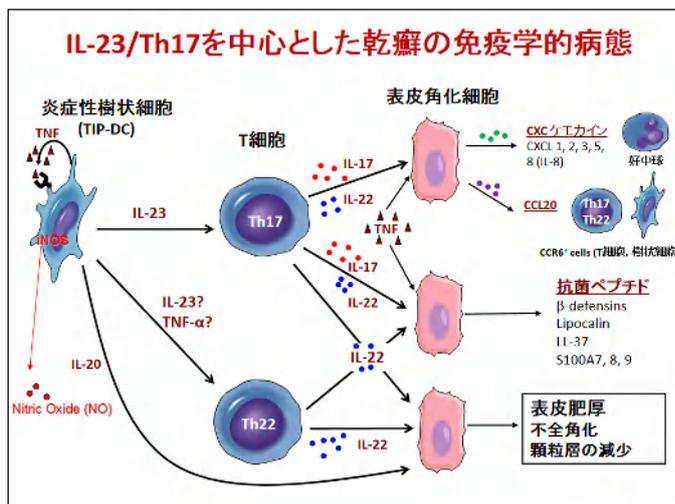
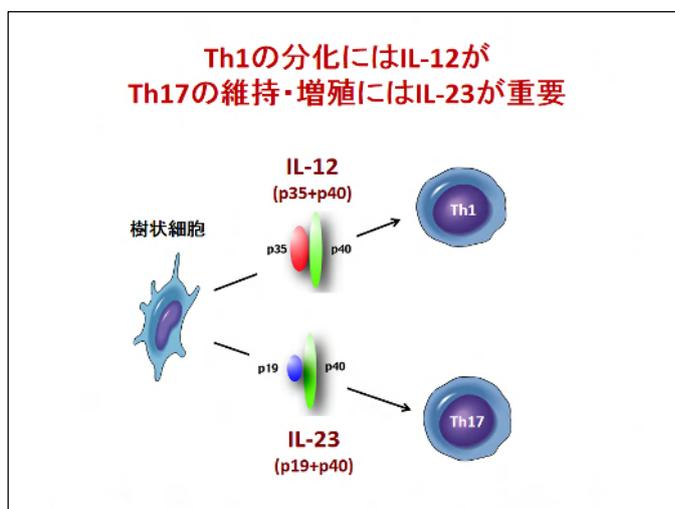
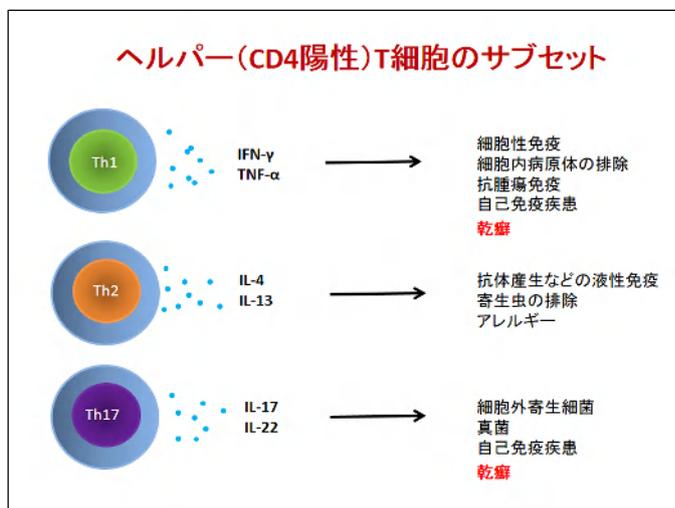
しかし2000年に乾癬を合併したクローン病患者にTNF阻害薬であるインフリキシマブを投与したところ、乾癬の皮疹も著明に改善したという報告を嚆矢として、TNFが乾癬の病態において治療のターゲットとなる重要なサイトカインであることが確立され、現在インフリキシマブとアダリムマブの2種類のTNF阻害薬が本邦でも乾癬に認可されています。さらに、現在では様々なサイトカインをターゲットとした治療法が開発されてきています。

1995年にJim Kruegerのグループが報告した、IL-2とジフテリア毒素融合製剤の乾癬に対する効果より、乾癬はリンパ球、特にT細胞、を中心とした免疫疾患であることが決

定的になりました。よって、現在この T 細胞免疫応答に関わるサイトカイン群が乾癬の治療のターゲットとなってきており、逆にそれらを特異的に阻害する治療法の成否で病態理論が検証されることにもなっています。

T 細胞免疫応答は多岐にわたり、ヘルパー T 細胞サブセットの観点から分類がなされています。古典的には Th1, Th2 に分類されており Th1 細胞は IFN- γ や TNF といったサイトカインを産生し、細胞性免疫、細胞内病原体の排除、抗腫瘍免疫、自己免疫疾患に関わります。Th2 細胞は IL-4 や IL-13 等のサイトカインを産生し、抗体産生などの液性免疫、寄生虫の排除、アレルギー性疾患に関わります。病変部での IFN- γ の高発現より、かつて乾癬は Th1 疾患と考えられていました。しかし、IFN- γ は角化細胞の増殖に抑制的に働くなど Th1 疾患と考えるとすっきり説明できない点もありました。しかし、21 世紀に入り、IL-17 を高発現し、細胞外寄生体や真菌の排除に關与する Th17 という新しい T 細胞サブセットが発見されてからは、この IL-17 も乾癬病変部で高発現することから、Th17 も注目を集めるようになりました。

Th1 と Th17、果たしてどちらが重要なのでしょうか。Th1 の分化には樹状細胞などの抗原提示細胞から産生される IL-12 が、Th17 の維持・増殖にはやはり抗原提示細胞から産生される IL-23 が重要であることがわかっています。ここで、IL-12 は p40 蛋白と p35 蛋白のヘテロダイマーであり、IL-23 は p40 蛋白と p19 蛋白からなるヘテロダイマーであります。つまり、IL-12 と IL-23 は p40 蛋白を共有していることになります。実際に乾癬病変部皮膚で p40, p35, p19 の発現を調べてみると、p40 と p19 の発現は上昇しているものの、p35 の発現の



上昇はないことが明らかにされました。さらに、乾癬病変部の樹状細胞が実際に IL-23 を発現していることが示され、俄然 IL-23 から Th17 に至る経路が注目されるようになりました。Th17 が注目されるようになったもう一つの理由は、Th17 細胞が IL-22 も産生するからです。in vitro の培養 3 次元表皮モデルに IL-22 を作用させると角化細胞の終末分化の異常が起こり、不全角化と顆粒層の減少を伴う表皮肥厚という乾癬の病理組織に類似した変化が観察されるのです。

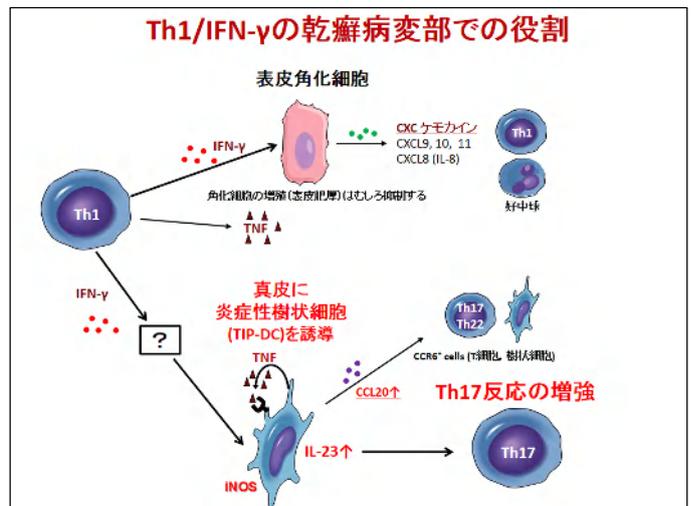
実際、TNF 阻害薬の一つであるエタネルセプトで乾癬を治療した際の検討では、治療開始後 1 週間で病変部の IL-17 発現が著明に低下し、治療の反応性と Th17 スコアの動きが極めてよく相関すると報告されています。しかし、IFN- γ の発現は治療開始後すぐには低下せず、12 週経過すると有意な低下が見られ、治療の反応性と Th1 スコアの動きの相関は弱いとされます。さらに、エタネルセプトでの治療により IL-23 の発現も低下します。また、narrowband UVB による治療における検討でも、治療の反応性と IL-17 スコアの動きは極めて高い相関を示しますが、治療の反応性と IFN- γ スコアの動きには関連はないと報告されています。以上より、直接的な証拠が提示されたわけではないものの、乾癬の病態においては Th1 よりも Th17 がより重要であることが強く示唆されました。

さて、IL-23 から Th17 に至る経路を直接的に阻害する薬剤として、抗 p40 抗体であるウステキヌマブがあります。この薬剤の乾癬に対する高い効果は立証済みであり、本邦でも既に日常診療で使用されています。しかし、ウステキヌマブは IL-12 と IL-23 の両者を阻害するため、乾癬において Th1 あるいは Th17 の少なくともどちらかが重要であることは示していますが、一方のみの重要性は分かりません。

そのような中、2013 年の米国皮膚科学会で IL-23 のみを阻害する抗 p19 抗体であるティルドラキツマブの phase2b 試験の結果が発表され、200mg の高容量群では治療開始後 16 週における PASI75 達成率が 74% と、非常に高い有効性が示されており、乾癬における IL-23 から Th17 に至る経路の重要性をより直接的に示した結果となりました。さらに下流のサイトカインの阻害薬も開発されており、抗 IL-17A 抗体であるイクセキツマブや セクキヌマブ、さらには抗 IL-17 受容体抗体であるプロダルマブは既にいずれも乾癬に対して非常に優れた効果を発揮するという臨床試験結果が発表されており、乾癬の病態において IL-23 から Th17 に至る経路が中心的な役割を果たすことがほぼ確実となりました。しかしながら、乾癬の表皮肥厚に重要な役割を果たすと考えられてきた IL-22 については、抗 IL-22 抗体が乾癬には期待されたほどの有効性を発揮できず、開発が断念されています。よって、乾癬における表皮肥厚のメカニズムについては再考が必要と考えられます。

このほかにも特定のサイトカインを阻害する薬剤は多数開発されてきました。抗 IL-20 抗体、抗 IL-8 抗体、抗 IFN- α 抗体などです。IL-20 は IL-22 と同様に表皮肥厚を起こすサイトカインですが、治療のターゲットとしてはうまくいかなかったようです。IL-8 は乾癬病変部に強力に好中球を遊走させると考えられていますが、やはりこれを阻害してもあまり治療効果はないようです。IFN- α は形質細胞様樹状細胞から産生され、乾癬の病変形成初期に重要と考えられていますが、抗 IFN- α 抗体は治療効果に乏しいことより、一旦病変が完成されるとその維持には IFN- α はあまり重要ではないようです。

最後になりましたが、古くから乾癬への関わりが指摘されている Th1 サイトカインの IFN- γ はどのような役割を果たしているのでしょうか。最近の報告では、ヒトの皮膚に IFN- γ を局注すると、乾癬の病変部で見られる TNF と iNOS を産生する樹状細胞が局所に誘導されます。さらに、ヒトの骨髄系樹状細胞に IFN- γ を作用させると、Th17 誘導能が高まることが報告されています。よって、IFN- γ 阻害薬の乾癬に対する効果が限定的であることを考えると、乾癬では IFN- γ は Th17 反応を増強するという形で病態に関わっているのかもしれない。



以上、サイトカインからみた乾癬の免疫学的病態につきお話をさせていただきました。