

マルホ皮膚科セミナー

2015年7月9日放送

「第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会②

シンポジウム1-3 白斑の病態 世界の研究の流れ」

近畿大学 皮膚科
准教授 大磯 直毅

はじめに

2014年に仙台市で開催されました第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会のシンポジウム「白斑の病態」で、「世界の研究の流れ」というテーマでお話しさせていただく機会をいただき、会頭の相場先生ならびに関係者の皆さまに心より感謝申し上げます。本日はそのエッセンスをお話しさせていただきます。

白斑治療のめざすところ

白斑は後天性に完全な脱色素斑となる難治性皮膚疾患です。現在では、皮膚のメラノサイトに対する臓器特異的な自己免疫疾患と考えられています。ナローバンド UVB やエキシマレーザー・ライトによる光線療法の登場により、白斑に対する治療が進歩しました。

症例は70歳、男性です。ナローバンド UVB 療法により、額部の白斑は色素再生しています。しかしながら、手背や指端はほとんど色素再生していません。一般的に、光線療法は顔面の白斑に対しては治療効果が高く、手背・指端の白斑に対しては治療効果が低い傾向にあります。白斑治療のさらなる発展が望まれています。

70歳、男性



白斑治療のめざすところは、100% 色素再生、色調の均一さ、生活の質の回復、だと考えます。今後、さらなる研究とその成果として治療法の改善を図っていく必要があります。

一方で、白斑を生じると、悪性黒色腫や皮膚がんにかかりにくくなることが知られています。症例は 32 歳、神経線維腫症 1 型の男性です。神経線維腫に対するサットン現象が生じ、白斑が多発しています。驚くべきことに、神経線維腫はほとんど生じておらず、サットン現象とともに神経線維腫のサイズも大きくはありません。遺伝性腫瘍性皮膚疾患が白斑という自己免疫疾患にかかることで、その進行が抑えられています。自己免疫による白斑誘発と腫瘍免疫による腫瘍抑制は“表裏一体”であると推測されます。

白斑治療のめざすところには、腫瘍免疫への展開と、腫瘍免疫で生じる白斑の予防とその治療も含まれます。白斑の病態を解明することは腫瘍抑制機構の解明につながります。



白斑治療のめざすところ

1. 100% 色素再生 (repigmentation)
2. 色調の均一さ (color match)
3. 生活の質の回復
4. 腫瘍免疫への展開

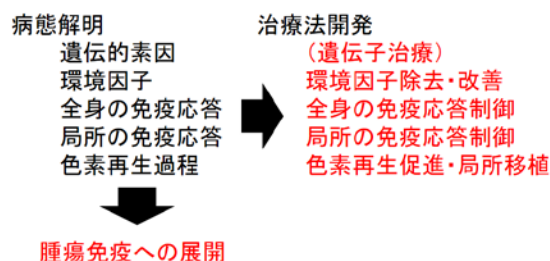
白斑の病態解明

白斑の病態解明には、遺伝的素因、環境因子、全身の免疫応答、局所の免疫応答、色素再生過程を解析していく必要があります。

病態が解明することで、環境因子除去・改善、全身の免疫応答制御、局所の免疫応答制御、色素再生促進・局所移植といった新規治療法を展開できるかもしれません。白斑については、免疫応答制御には新たな生物製剤などが有用でしょう。また、色素再生には iPS 細胞などのような再生医療が将来的に用いられるかもしれません。

また、白斑研究を通じて腫瘍に対して、新たな免疫療法へと展開できるかもしれません。

白斑治療のめざすところ —病態解明と治療法開発—



遺伝的素因と環境因子

白斑はおよそ 10%の症例で白斑の家族歴があります。また、橋本病や円形脱毛症など臓器特異的自己免疫疾患を併発しやすい傾向があります。いくつかの共通した遺伝的素因の存在が示唆されています。

遺伝的素因の解析に対するアプローチとして、家系内連鎖解析とゲノムワイド相関解析があります。家系内連鎖解析で同定される原因遺伝子は発症寄与度が高いですが、その頻度は低くなります。ゲノムワイド相関解析で同定される疾患関連遺伝子は発症寄与度が比較的低いですが、その頻度は高くなります。

ゲノムワイド相関解析で同定された白斑関連遺伝子群です。メラノサイトの自己抗原提示、局所・全身の免疫応答、不明に大別できます。青字はアミノ酸多型をともないますので、抗原提示能や機能の差により、白斑にかかりやすくなると考えられます。黒字はアミノ酸多型をともないませんので、発現時期や発現量の違いにより、白斑にかかりやすくなると考えられます。チロシナーゼ多型は抗原提示能や小胞体ストレス応答に違いが生じます。XBP1 は小胞体ストレス応答における重要な分子です。NALP1 はインフラマゾームの中心となる分子です。

1-1) 遺伝的素因

1. 家系内連鎖解析
発症寄与度は高いが低頻度
2. ゲノムワイド関連解析
発症寄与度は低いが高頻度

1. メラノサイトの自己抗原提示 **TYR, OCA2, MC1R**
小胞体ストレス **XBP1**
2. 局所の免疫応答 **CCR6**
3. 全身の免疫応答
自然免疫 **PTEN22, NALP1, IFIH1, CASP7, TICAM1**
獲得免疫 **HLA, IL2RA, FOXP3, TSLP, CLNK, BACH2, SLA, CD44, IKZF4, SH2B3, TOB2**
自然免疫と獲得免疫 **GZMB**
4. 不明 **LPP, UBASH3A, C1QTNF6, FOXP1**

アミノ酸多型との相関を認める遺伝子群

1-2) 環境因子

1. 環境因子
疫学解析
2. 発症時期
3. 化学物質

白斑 (non-segmental vitiligo) 717名を分類

思春期前発症白斑 (prepubertal-onset vitiligo) 39%
若年発症 (12歳未満)
サットン母斑あり
ケプネル現象あり
色素再生の既往あり
家系内白斑発症あり

思春期以後発症白斑 (post-pubertal-onset vitiligo) 61%
思春期以降発症 (12歳以降, 平均30歳)
顔面・手背に発症しやすい (acrofacial type)

Ezzedine K, et al. Pigment Cell Melanoma Res 2014; 27: 134-9.

環境因子を解析するためには疫学的解析からその候補を特定していく必要があります。

白斑 717 名の疫学解析から、思春期前の 12 歳未満か 12 歳以降の発症かで臨床的特徴に差があることが明らかとなりました。思春期前に発症する白斑が遺伝的素因の関与が

強く、思春期以後に発症する白斑は環境因子の関与が強いことが示唆されています。思春期前に発症する白斑は、ケブネル現象をとめないやすいことから、摩擦・搔破行動などが発症に重要な因子であるかもしれません。一方で、思春期以後に発症する白斑は顔面・手背に発症しやすく、急激な日光暴露後の免疫応答が発症に関与する可能性があります。環境因子の特定し、白斑の誘因を取り除くことが発症予防に重要です。

免疫応答

白斑の局所と全身の免疫応答には、自己免疫機序、小胞体ストレスとその応答、オートファジー、インフラマゾーム、microRNAs、酸化ストレスの関与が明らかとなってきました。多面的に解析し、統合化して評価していくことが今後の課題です。

今回は、とくに自己免疫機序についてまとめます。この分野は免疫監視機構と関連します。

チロシナーゼのコードン 402 のアルギニン・グルタミン多型は欧米人でのみ、みられます。ゲノムワイド相関解析からアルギニン多型は白斑の疾患関連多型、グルタミン多型は悪性黒色腫の疾患関連多型として知られています。一般的に抗原提示能が亢進すれば自己免疫・腫瘍免疫が亢進するため、白斑にかかりやすく、悪性黒色腫などの皮膚腫瘍にかかりにくくなります。抗原提示能が低下すれば、白斑にかかりにくく、悪性黒色腫などの皮膚腫瘍にかかりやすくなります。

チロシナーゼのコードン 402 グルタミン多型はチロシナーゼ抗原提示能の低下が示唆されています。この多型は日本人にはほぼ存在しません。日本人は欧米人と比較して悪性黒色腫にかかりにくい理由のひとつと考えられています。

白斑病変部、とくに白斑辺縁部ではTh17細胞の浸潤が発症に関与することが明らかになってきました。われわれは円形脱毛症や脂肪類壊死症例においてもTh17細胞が病変部に浸潤し、発症に関与する可能性を示しました。白斑の病態を明らかにすることで、他の自己免疫的機序の関与する皮膚疾患の病態解明につながっていくと考えています。乾癬に生物製剤が適応となり、

1-3) 免疫応答

1. 自己免疫機序
2. 小胞体ストレス
3. オートファジーとインフラマゾーム
4. microRNA
5. 酸化ストレス

自己免疫機序

チロシナーゼ Arg402Gln 多型: 欧米人のみ
 402Arg 多型 0.60-0.78
 TYR402Arg 白斑 (vitiligo) 疾患関連多型
 TYR402Gln 悪性黒色腫 疾患関連多型

免疫監視機構 (Immune Surveillance)

YMDGTSQV YMDGTSQV

HLA-A*2010 HLA-A*2010

TYR402Arg TYR402Gln

自己免疫・腫瘍免疫が生じやすい
→ 白斑 (vitiligo)

自己免疫・腫瘍免疫が生じにくい
→ 悪性黒色腫 (melanoma)

Th17関連疾患

| | | |
|-------|---|-----------|
| 白斑 | ⇒ | メラノサイト |
| 乾癬 | ⇒ | 角化細胞 |
| 円形脱毛症 | ⇒ | 毛包 どの細胞か? |
| 脂肪類壊死 | ⇒ | 血管 どの細胞か? |

乾癬治療は劇的な変化を遂げました。白斑でも生物製剤の開発が期待されます。しかしながら、メラノサイトの再生とメラニンの再産生、メラニンのケラチノサイトへの均一な分布といくつかのステップにさらにアプローチする必要があります。

白斑研究の病態解明はここ数年でとてもホットな領域になってきました。白斑の病態解明に基づいた新規治療法の開発と、腫瘍免疫・自己免疫への応用にも広がる可能性を秘めており、ますますこの分野の発展が期待されています。

本日はこのような機会をいただきまして、有難うございました。

