

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

2016年7月28日放送

「第79回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会 ②

教育講演4 皮膚免疫学」

京都大学大学院 皮膚科
教授 柘島 健治

はじめに

今回は、皮膚免疫学の発展において、私たちが見出した iSALT という概念と実体についてお話しします。

ヒトやげっ歯類において、鼻咽頭、腸管、肺などの外界と接する粘膜上皮では、T/B 細胞領域を伴うリンパ組織様構造が局所に認められ、これを粘膜関連リンパ組織 (MALT : mucous-associated lymphoid organ) と呼びます。鼻咽頭や腸管の MALT は、それぞれ、鼻咽頭関連リンパ組織 (NALT : nasal-associated lymphoid tissue) や腸管関連リンパ組織 (GALT : gut-associated lymphoid tissue) と呼称されます。肺では、MALT は慢性炎症や感染症への生体反応として誘導され、これを誘導型肺気管支関連リンパ組織 (iBALT : inducible bronchus-associated lymphoid tissue) と呼びます。これらのリンパ組織様構造は、粘膜から侵入しました抗原に対し、局所における直接かつ迅速な T/B 細胞性免疫の誘導を行います。

1980年代に、皮膚においても、皮膚関連リンパ組織 (SALT : skin-associated lymphoid tissue) という概念が提唱され、皮膚局所でも抗原の獲得、プロセッシング、提示が可能であり、皮膚は単に二次リンパ組織で生じた炎症反応の舞台ではなく、炎症反応開始の主座であるという可能性が示唆されました。しかしながら、皮膚では、慢性アトピー性皮膚炎のような強い炎症下においても、T/B 細胞領域を伴う濾胞様構造は誘導されにくく、SALT の実態は不明でした。

私たちは、マウスの接触皮膚炎モデルを用いて、皮内へ浸潤した CD8 陽性メモリーT 細胞への抗原提示とその活性化の場として、真皮樹状細胞のクラスター形成が重要であること、また、そのクラスター形成には、表皮ケラチノサイトおよび組織マクロファーマー

ジとの間接的あるいは直接的な相互的作用が必要であることを発見しました。

私たちは、このような炎症下において誘導される、抗原提示の「場」としてのケラチノサイト-組織マクロファージ-真皮樹状細胞-CD8 陽性メモリーT細胞の相互関係を、新たに誘導型皮膚関連リンパ組織 (iSALT : inducible SALT)と命名しました。本セミナーでは、iSALTの詳細のみならず、過去に提唱されてきたSALTとiSALTの異同に概説するとともに、今後の課題について論じます。

接触皮膚炎の機序

いわゆる「かぶれ」である接触皮膚炎は、世界人口の15-20%が罹患するありふれた皮膚疾患であります。接触皮膚炎は、過去に曝露した抗原が再び皮膚に侵入した際に、これを効率的に排除しようとするT細胞主体の免疫応答であり、その反応過程は感作相と惹起相に大別されます。

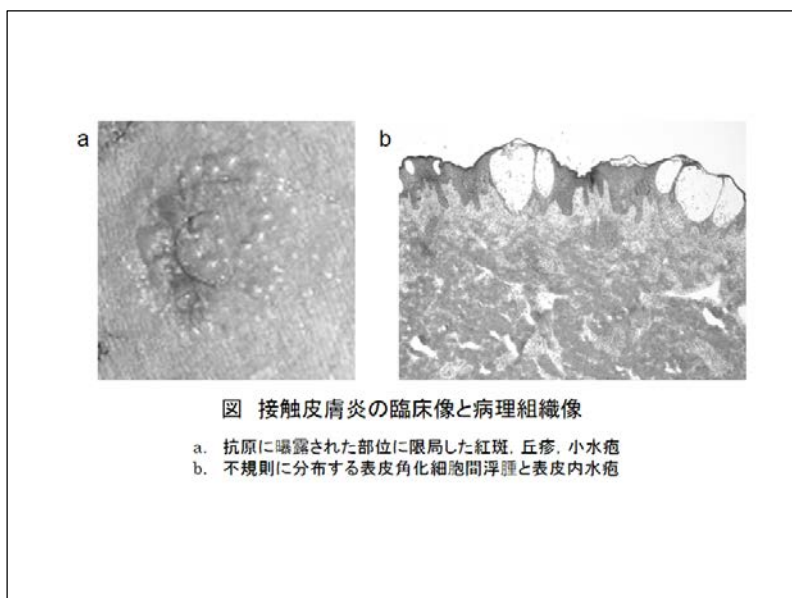
感作相において、皮膚で初回抗原曝露を受けた皮膚樹状細胞は、所属リンパ節へと遊走し、ナイーブT細胞への抗原提示を行います。するとナイーブT細胞は活性化T細胞へとプライミングされ、血中・組織中へ巡回し、メモリーT細胞として再度の抗原侵入に備えます。

一方、惹起相は、感作成立後の個体の皮膚のどこかに再度同じ抗原が曝露した際に開始される免疫応答です。組織を巡回するT細胞が、抗原再曝露をトリガーとして皮膚局所で活性化することで、初回抗原曝露よりも強い炎症反応が迅速に誘導されます。実際に、皮膚に浸潤/常在するT細胞のほとんどは、メモリーT細胞であることが知られていますが、これらのT細胞がどのように抗原再曝露において活性化するのかの詳細は未解決でありました。

接触皮膚炎の組織像

接触皮膚炎は、肉眼的に不均一な表皮内水疱形成を生じます。この皮膚の病理組織を観察すると、表皮内水疱は、真皮内血管周囲の細胞集塊直上に形成されていま

す。これらの細胞は、CD11c陽性樹状細胞とT細胞であったことから、私たちは、真皮内での樹状細胞とT細胞の会合が皮疹の形成に重要であるという仮説に至りました。



惹起相での真皮樹状細胞によるメモリーT細胞の活性化

皮膚の主な抗原提示細胞である樹状細胞は、表皮に存在するランゲルハンス細胞と、真皮樹状細胞に分けられます。

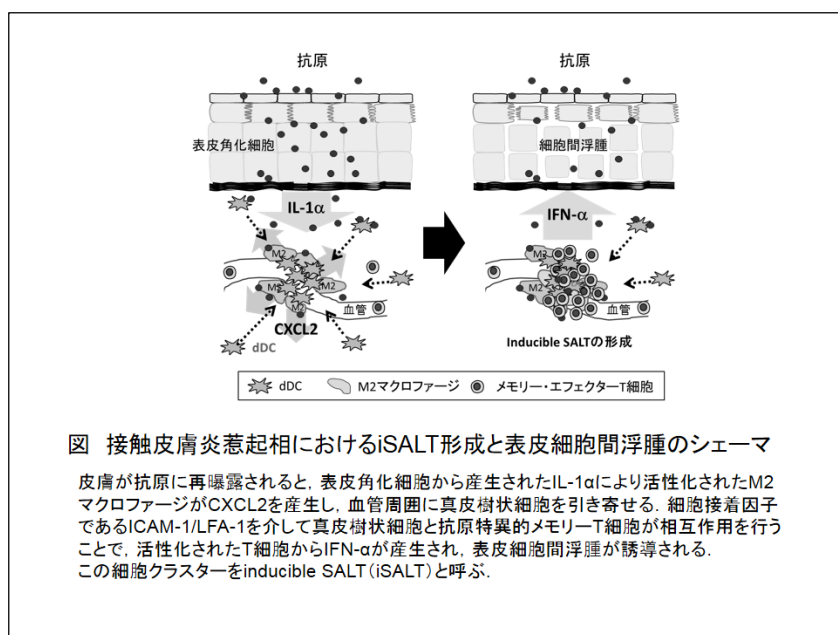
私たちは、遺伝子改変マウスを用いて、全ての皮膚樹状細胞、ランゲルハンス細胞、あるいは真皮樹状細胞のそれぞれのサブセットを選択的に除去できるマウスを作製し、いずれのサブセットが、接触皮膚炎の惹起相に重要であるかを検討しました。これらのマウスに、ハプテンを抗原として感作を施行後、それぞれのサブセットを惹起前に除去し、惹起後の耳介腫脹を比較しました。ランゲルハンス細胞のみを除去した場合は、耳介腫脹は通常と差を認めませんでした。全ての皮膚樹状細胞、あるいは真皮樹状細胞を選択的に除去した場合には耳介腫脹がほぼ消失しました。さらに、惹起前に真皮樹状細胞を除去したマウスでは、メモリーT細胞の活性化の指標である interferon (IFN) γ の産生能も減弱していました。以上の結果から、皮内におけるメモリーT細胞の活性化には、真皮樹状細胞が必要であることが明らかになりました。

真皮樹状細胞のクラスター形成

次に、二光子顕微鏡を用いて、惹起相での真皮樹状細胞とメモリーT細胞の動態を観察しますと、惹起前には真皮内でランダムに動いていた真皮樹状細胞が、抗原塗布後には徐々に集合し、クラスターを形成する様子が観察されました。また、クラスターを形成する部位は、毛細血管の後の細静脈が静脈に合流する後毛細静脈周囲でありました。また、皮膚へ浸潤したメモリーT細胞も、この樹状細胞クラスター内へ多数集積し、同部位において運動速度を落として分裂する様子が観察されました。これは、接触皮膚炎の組織像で観察された真皮内での樹状細胞とT細胞の会合に相当する所見であると考えられました。

従って、CD8陽性メモリーT細胞が皮膚局所で活性化するためには、真皮樹状細胞のクラスター形成が重要であることが示唆されました。

また、このクラスター形成は、接触皮膚炎の惹起相のみならず、接触皮膚炎の感作相、アセトンなどの有機溶剤、あるいはジブチルフタル酸などのアジュバント刺激など、さまざまな外的刺激下でも誘導されることが明らかとなりました。



iSALTにおける今後の課題

以上より、接触皮膚炎の惹起相において、皮内へ浸潤したメモリーT細胞が抗原再提示を受けて活性化するためには、皮膚に存在するさまざまな細胞の相互作用が必須であることが明らかとなりました。

このケラチノサイト-組織マクロファージ-真皮樹状細胞-CD8陽性メモリーT細胞の一連の相互作用ならびに会合は、定常状態では存在せず、炎症によって「誘導される」という意味で、iBALTと類似すると考えられました。以上より、私たちは、この皮内における細胞の会合を“inducible” SALT (iSALT)と命名しました。

前述のように、iBALTを含むMALTはT/B細胞領域をもち、B細胞領域で抗体産生が、T細胞領域でナイーブT細胞のプライミングが行われ、生体の局所における免疫応答を担います。しかしながら、今回私たちが明らかにしたiSALTは、T/B細胞領域のような厳密なリンパ組織様構造を指すものではなく、また、ナイーブT細胞ではなくメモリーT細胞の活性化の場を指す点が、MALTとは異なります。皮膚においては、ケロイドや皮膚ループス、皮膚リンパ球腫などの比較的特殊な炎症状況下において、時にリンパ濾胞を認めます。今後の課題の一つとして、どのような条件が揃えば、皮膚においてこのようなリンパ濾胞を伴う構造が形成されるのか、さらには、そのような状況下において実が必要です。

また、近年、アトピー性皮膚炎、乾癬、皮膚感染症などの代表的皮膚疾患における、ケラチノサイト、メモリーT細胞、樹状細胞、組織マクロファージ、好中球、好塩基球、好酸球、肥満細胞、炎症性単球、さらにはinnate lymphoid cellsとよばれる自然リンパ球の重要性が徐々に明らかになりつつあります。接触皮膚炎以外の代表的な皮膚疾患において、iSALTあるいはiSALTに類似した構造が認められるかどうか、それにはどのような細胞が関与するのか、今後の解明が期待されます。実際に、粘膜のヘルペス感染モデルにおいて、組織マクロファージと組織メモリーCD4陽性T細胞の会合が、それぞれの細胞の活性化と局所での抗ヘルペス免疫に重要であるとする報告が近年なされており、memory lymphocyte clusters (MLC)と命名されています。皮膚と粘膜、CD4とCD8陽性T細胞という違いはありますが、iSALTと同様の概念であると考えられます。

今後、iSALTの詳細についてさらに解明を進めていくことで、皮膚という臓器の特異性を解明していきたいと思えます。