

マルホ皮膚科セミナー

2017年5月25日放送

「第80回日本皮膚科学会東部支部学術大会②

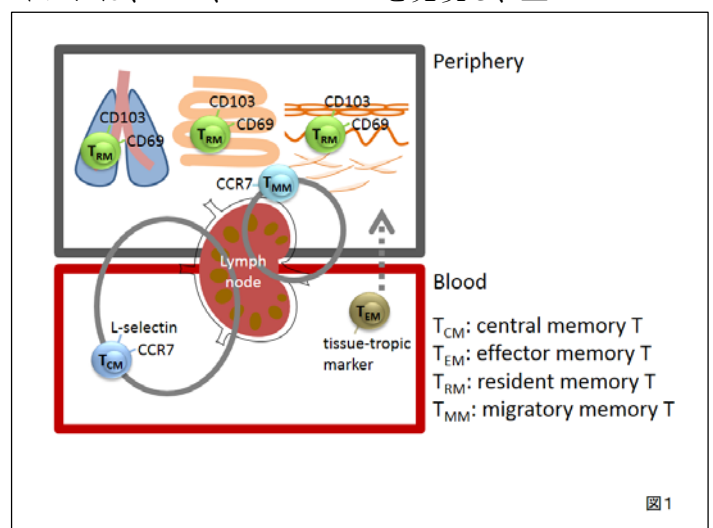
特別シンポジウム1

皮膚T細胞リンパ腫における悪性T細胞表現型の特徴

筑波大学 皮膚科
講師 渡辺 玲

はじめに

T細胞にはnaïve T細胞とmemory T細胞があり、皮膚をはじめとする生体内の組織には、抗原特異的な免疫記憶に関与するmemory T細胞が分布します。マウスにおいて、このmemory T細胞がその表現型から複数のサブタイプに分類されることが分かっており、動態、機能上の違いがあることが炎症性疾患モデルや感染症モデルを介して明らかにされつつあります。このmemory T細胞のサブタイプには、CCR7、L-selectinを発現し、血中、リンパ節中を行き来しつつ時折その組織向性に応じて組織にも立ち寄る central memory T細胞、これらのマーカーを発現せず、主に炎症を生じた組織に、その組織向性に応じて動員されると考えられる effector memory T細胞、一旦組織に移行した後、CD69、CD103などの retention markerを発現し、再度循環に戻ることなく組織に留まり続ける resident memory T細胞などが挙げられます(図1)。一方で、ヒトにおいては、同様の表現型を有するT細胞



胞のサブタイプが存在することが分かっていても、実際の動態や機能を証明することは大変困難です。実際、約 10 年前までは皮膚には T 細胞がほとんど存在せず、CLA や CCR4 など皮膚向性マーカーを発現する T 細胞も炎症を生じた皮膚に動員されるまでは血液中を循環しているとする考え方が主流でした。しかし、2006 年、Clark、Kupper らにより、ヒト皮膚には、血中を上回る 200 億もの T 細胞が分布すると推定されることが報告され、この報告が、ヒトの皮膚バリア機構や皮膚免疫、皮膚疾患における T 細胞の関与が注目されるきっかけとなりました。

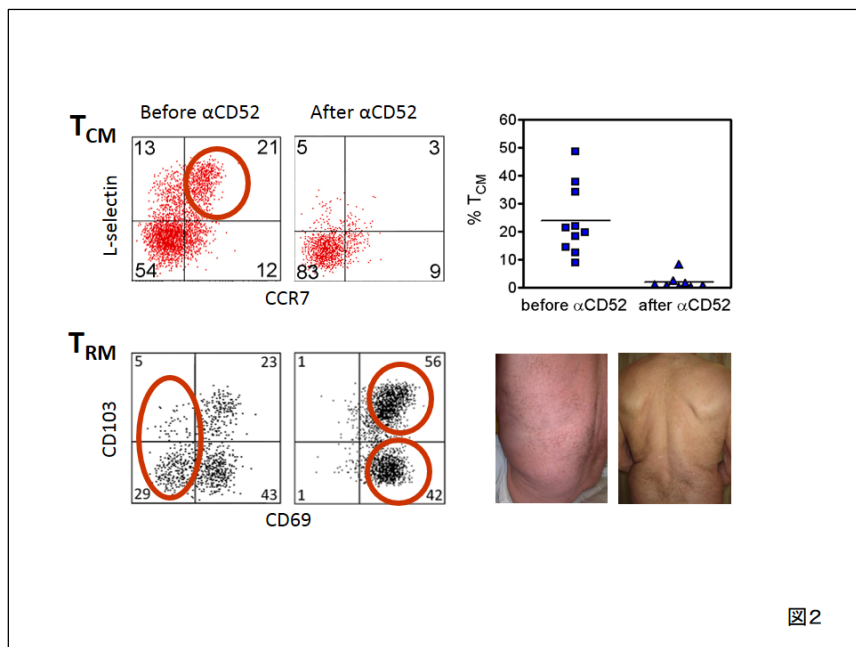
皮膚 T 細胞と皮膚疾患の臨床型

皮膚 T 細胞と皮膚疾患の臨床型に関して、例えば皮膚 T 細胞リンパ腫（以下 CTCL）において、よく知られる臨床型として、境界明瞭な皮疹を呈する古典的な菌状息肉症、紅皮症で発症する Sézary 症候群が挙げられますが、古典的な菌状息肉症では悪性 T 細胞が皮疹部のみに存在し血中にはほとんど認めないのに対し、Sézary 症候群では悪性 T 細胞が皮膚のどの部位にも存在しうる他、血液中やリンパ節中にも蓄積されます。境界明瞭な皮疹を呈する CTCL の皮膚から単離される悪性 T 細胞が CD69、CD103 を発現し resident memory T 細胞の表現型を有すること、びまん性紅斑を呈する CTCL の皮膚悪性 T 細胞が CCR7、L-selectin を発現し central memory T 細胞の表現型を有することが分かりましたが、これらの細胞が、マウスでの検討結果と同様に実際に皮膚に留まり続けるのか、循環するのか、という点は証明が困難でした。この点を、Sézary 症候群に対する Alemtuzumab による治療経過の観察により証明することが出来ました。Alemtuzumab はヒト化抗 CD52 抗体で、投与により CD52 を発現した血中の T 細胞、B 細胞、monocyte が速やかに除去されます。米国では B 細胞リンパ腫に承認された薬剤ですが、その 1/3 という低用量で、他治療に抵抗性の Sézary 症候群において高い効果を示すことが分かりました。症例を重ねるうちに、境界明瞭な皮疹を有する場合には無効例が多いこと、循環中 T 細胞、B 細胞が除去されるにも関わらず、患者さんが易感染性を生じにくいこと、また、循環中 T 細胞は Alemtuzumab 投与開始後 1 週以内に検出感度以下になるのに対し、皮疹が軽快するのに 3~4 週かかることが分かってきました。

Alemtuzumab と皮膚 T 細胞

Alemtuzumab 治療中の皮膚 T 細胞に興味を持つきっかけとなった症例がありました。Sézary 症候群に対して Alemtuzumab を投与し症状が軽快した後、背部に紅斑が出現しました。皮膚生検ではリンパ腫再発ではありませんでしたが、リンパ球様細胞の浸潤を認めました。一方でこの時、患者さんの循環中 T 細胞、B 細胞ともに検出感度以下であり、皮膚のリンパ球様細胞がどこから来たのか、という疑問が生じました。他の症例でも検

討したところ、Alemtuzumab 投与により血中 T 細胞が除去された状態でも、皮膚に T 細胞が残存することが分かりました。Alemtuzumab 投与後の皮膚からは CCR7 陽性、L-selectin 陽性 T 細胞、すなわちマウスでの central memory T 細胞と同じ表現型の細胞分画が失われており、一方で、CD69 陽性 CD103 陽性 T 細胞、CD69 陽性 CD103 陰性 T 細胞という二つの T 細胞分画が皮膚に残存していました (図 2)。Alemtuzumab は好中球による抗体依存性細胞傷害を介して T 細胞を除去することから、好中球の循環する血中では T 細胞が除去されるものの、好中球の存在しない皮膚では Alemtuzumab による T 細胞除去が機能しないことが分かりました。すなわち、Alemtuzumab 投与後に皮膚から消えた CCR7 陽性 L-selectin 陽性 T 細胞は、皮膚から



血中へ循環し血中で Alemtuzumab により除去された一方、CD69 陽性 CD103 陽性あるいは陰性 T 細胞群は血中を再循環することなく皮膚に留まり続けるため Alemtuzumab の T 細胞除去作用を受けないと考えられ、CCR7 陽性 L-selectin 陽性 T 細胞が循環する central memory T 細胞に相当し、CD69 陽性 CD103 陽性あるいは陰性 T 細胞群が皮膚に留まり続ける resident memory T 細胞に相当することが間接的に証明できました。もう一度 CTCL を見直してみますと、びまん性紅斑を呈する Sézary 症候群における悪性 T 細胞は central memory T 細胞であり、皮膚、リンパ節中、血中を循環して皮膚のどの部位にも入りうるため紅皮症を呈し、また悪性 T 細胞が中やリンパ節中に蓄積されるため正常な免疫が圧排されます。一方で、境界明瞭な皮疹を呈する菌状息肉症の悪性 T 細胞は resident memory T 細胞であり、再循環せず皮膚の同一部位に留まり続けるため境界明瞭な皮疹が形成され、血中に悪性 T 細胞は認めない、と解釈することが出来ます (図 3)。

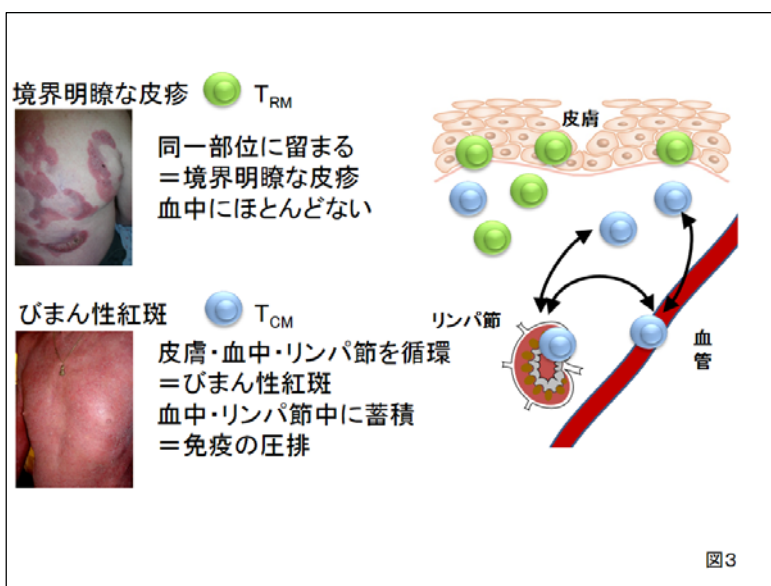
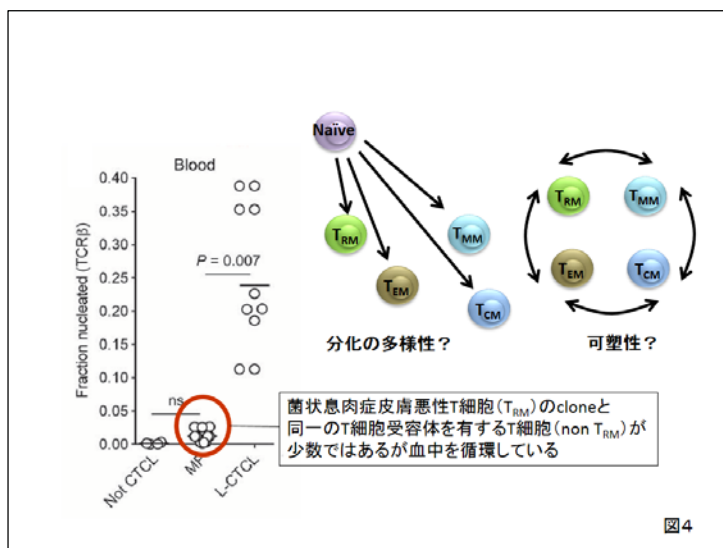


図3

次世代シーケンサーによる解析

ここまでは、悪性 T 細胞クローンを T 細胞受容体 V β 鎖に対する蛍光抗体で標識し、flow cytometry で評価してきましたが、近年、次世代シーケンサーを用いた T 細胞受容体レパトア解析により、検体中に含まれる全ての T 細胞受容体の CDR3 領域の遺伝子配列を解読することが可能となり、この手法で検体中の T 細胞数、T 細胞多様性を定量的に評価することができるようになりました。すると、臨床悪性 T 細胞を血中に認めない菌状肉症において、皮膚中の悪性 T 細胞と同一の T 細胞受容体遺伝子配列を有する T 細胞が血液中にも僅かに存在することが分かりました。これが、一旦 resident memory T 細胞に分化した memory T 細胞が central memory T 細胞といった別の表現型を獲得するような memory T 細胞の可塑性を意味するのか、あるいは、naïve T 細胞から memory T 細胞に分化する過程で様々な機能の memory T 細胞分画を産生する、すなわち分化の多様性があるのか、今後のさらなる検討が必要です (図 4)。



おわりに

以上、ヒトにおける皮膚 T 細胞の動態を CTCL の治療経過の観察を通して検討し、ヒトにおいて皮膚、血中を循環する central memory T 細胞、皮膚に一旦分布した後再循環せず皮膚に留まり続ける resident memory T 細胞が存在することが分かりました。これらの T 細胞は健常皮膚にも存在し、central memory T 細胞は刺激に対して増殖傾向を呈し、resident memory T 細胞は刺激に対してサイトカイン産生などエフェクター機能を呈して応答することが分かってきました。皮膚疾患には、CTCL 以外にも、薬疹や乾癬のように境界明瞭な皮疹とびまん性紅斑といったかけ離れた臨床像を呈する亜型が同一疾患概念に含まれている場合があり、この臨床像が疾患に関与する T 細胞の表現型から説明できる可能性を考え今後検討を進めていきたいと考えています。