

マルホ皮膚科セミナー

2013年2月14日放送

「第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会②

シンポジウム 2-3 円形脱毛症の新規治療法」

浜松医科大学 皮膚科

講師 伊藤 泰介

はじめに

円形脱毛症の病態はまだ解明されていない部分が多いと思われていますが、現在のところ、毛包に存在する何等かの自己抗原に対して、細胞障害性 T 細胞を中心とした自己免疫反応によって生じるものと考えられています。病理学的には、毛包周囲に著明なリンパ球浸潤がみられ、蜂の巣のように見えることから *swarm of bees* といわれます。円形脱毛症は自然治癒がある一方で、あらゆる治療に抵抗を示す難治例も少なくありません。また病型も単発型から汎発性、蛇行型とあり、急性期と慢性期では治療反応性も異なります。

この円形脱毛症に対して、すでに米国や英国ではガイドラインが発表されていますが、2010年本邦でも診療ガイドラインが日本皮膚科学会より作成されました。これにより、一般皮膚科診療における円形脱毛症診療において大いに助けとなる指標が出来たものと思います。私もガイドライン作成委員の一人ですが、作成を通して明らかになったのは、本邦で歴史的に行われてきた多くの治療に確固たるエビデンスがないということでした。現時点では推奨度 A に該当する治療法はなく、推奨度 B に局所免疫療法とステロイド局所注射があげられています（表1）。しかしこれら治療法に対して全く反応を示さない円形脱毛症も多く、またステロイドの長期内服となる症例も少なくありません。

表1

円形脱毛症 推奨度別治療法

推奨度B(行うべきである)

ステロイド局所
局所免疫療法

推奨度C(行っても良い)

ステロイド内服
点滴静注ステロイドパルス療法
第2世代抗ヒスタミン薬内服
セファランチン内服
グリチルリチン、メチオニン、グリシン配合剤
ステロイド外用
塩化カルプロニウム外用
ミノキシジル外用
冷却療法
直線偏光近赤外線照射療法
PUVA療法
カツラ

推奨度D(行わない方が良い)

シクロスポリンA内服
漢方薬内服
精神安定薬内服
アンズラリン外用
星状神経節ブロック
催眠療法

推奨度D(行うべきでない)

鍼灸治療
分子標的治療薬

円形脱毛症に関連する遺伝子

今後の治療法の発展に期待したいところではありますが、コロンビア大学皮膚科のクリスチアーノ教授の教室における Genome Association Study により *CTLA4* や *IL-21*、*IL-2*、NK 細胞活性リガンドである *ULBP3*、*ULBP6* などが円形脱毛症と関連する因子として *nature genetics* に報告されました(表 2)。そして将来的に有望な治療ターゲットとして *ULBP* をリガンドとする *NKG2D* 分子に対する阻害薬があげられました。*NKG2D* はNK 細胞や CD8 陽性 T 細胞上に発現する分子であり、MHC class I と結合すると NK 細胞に抑制性シグナルを送り、*ULBP* や *MICA* と結合することによって活性化シグナルを送るものです(図 1)。

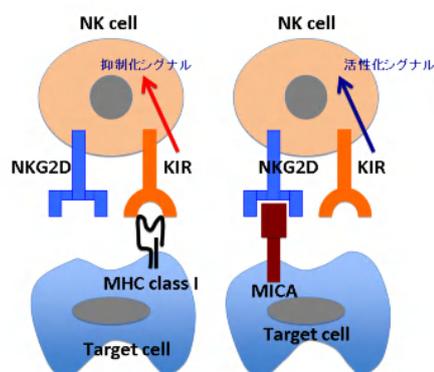
我々は 2008 年に、円形脱毛症病変部毛包周囲に *NKG2D* 陽性 CD8 陽性細胞障害性 T 細胞や NK 細胞が著明に浸潤していること、また病変部毛包外毛根鞘にはリガンドである *MICA* が高発現していることを *Journal of Investigative Dermatology* に報告してきましたので、それがさらに裏付けられた結果となりました。また末梢血リンパ球においても *NKG2D* 陽性の CTL や NK 細胞数が健常人と比較して有意に多いことも報告しています。これらの事実から、*NKG2D* に対する抗体治療は円形脱毛症において将来有望な治療法の 1 つではないかと考えています。実際、*NKG2D* 阻害薬によってコラーゲン誘導性関節症マウスの関節症状などが改善したという基礎実験の結果が 2011 年に *arthritis and rheumatism* に報告されています。

表2

Genome wide association studyによる円形脱毛症関連遺伝子

免疫関連	毛包組織関連
IL-2	ULBP3
IL-21	ULBP6
IL-2RA	STX17
CTLA4	PRDX5
IKZF4	
HLA	

図1



hair follicle immune privilege の構成要素

その他の候補として、*New England Journal* にイスラエルの研究者である Gilhar 先生やリューベック大学の Paus 教授が 2011 年に報告した円形脱毛症の将来の治療薬の候補として、毛包の免疫寛容状態を保護する因子の 1 つである α -MSH があります。もともと毛球部は hair follicle immune privilege という環境によって保護されていますが、これは本来全ての有核細胞に発現している MHC class I 発現が毛球部では低下しており、CD8

陽性 T 細胞からの攻撃を避けています。また免疫寛容物質である α -MSH、TGF- β などの発現が亢進していること、さらに CD4 や CD8 陽性 T 細胞などの免疫細胞の浸潤数が少ない、毛球部付近の外毛根鞘におけるランゲルハンス細胞の MHC class II 発現の低減などによって特徴づけられています (表 3)。

一方、円形脱毛症病変部では MHC class I 発現が著しく上昇しており、immune privilege が何等かの影響によって破綻した状態と言えます。よってこの immune privilege を維持する因子が円形脱毛症を改善させると考えられます。その代表的因子として α -MSH があげられます。我々は、培養ヒト

毛組織において、IFN- γ で MHC class I 発現を起し、円形脱毛症類似の病態を *in vitro* で再現した状態において、 α -MSH や TGF- β を投与すると、有意に MHC class I 発現が抑制されることを 2004 年に American Journal of Pathology に報告しました。

一方、この hair follicle immune privilege を破綻させる要因としては IFN- γ などが挙げられます。我々は数年前に全世界的に流行した豚インフルエンザに感染後、円形脱毛症が発症、もしくは悪化した症例を数多く経験し報告してきましたが、これはインフルエンザウイルス感染によってインタフェロンが多量に産生され、その結果、hair follicle immune privilege が破綻するというものであります。また上昇した IFN- γ は CXCL10 の産生を促すと考えられます。実際、2010 年にマイクロアレイの結果によって円形脱毛症病変部では CXCL10 発現が上昇しているとの報告が 2010 年に genomics に報告されています。我々も円形脱毛症患者の毛包周囲に CXCL10 が共発現していることを、免疫染色や real time PCR で追試しました。そこで我々は CXCL10 を走化性因子とする CXCR3 陽性細胞について検討したところ、急性期円形脱毛症の毛包周囲には慢性期や健常群と比較して有意に CXCR3 陽性 CD4 陽性の Th1 細胞が浸潤してしていました。また慢性期には CXCR3 陽性 CD4 陽性の Th1 細胞は減少するものの、CXCR3 陽性 CD8 陽性の Tc1 細胞が引き続き浸潤していることがわかりました。これら円形脱毛症患者の末梢血リンパ球を CXCL10 と CCL17 すなわち TARC に対する走化性を、EZ-TAXIScan というリアルタイムに細胞走化性を観察する機器にて計測したところ、円形脱毛症患者からの末梢血 CD4 陽性 T リンパ球は健常人や慢性期円形脱毛症のそれと比較して有意に速いスピードで CXCL10 に向かって遊走することを観察しました。一方、CCL17 に対しては、まっすぐには遊走しませんでした。以上から、円形脱毛症患者において CXCR3 を阻害することは、円形脱毛症病変部に集簇し毛球部を障害する CXCR3 陽性細胞の働きを抑制することが大いに期待できます。すでに重症筋無力症モデルマウスの症状を改善

表3

Hair follicle immune privilege の構成要素

成長期毛母細胞、近位外毛根鞘における古典的MHCクラスIのmRNA、蛋白発現の低下

免疫抑制性分子(TGF- β 、IL-10、 α -MSH、ACTHなど)の発現

毛包の周囲における免疫細胞の分布密度の低下

近位外毛根鞘周囲のランゲルハンス細胞のMHCクラスII発現の低下

させる等の報告がなされており、円形脱毛症においてもこうした治療法の開発が今後も検討課題であると考えます。

おわりに

まだまだこれらの新規治療法が実用化されるためには、乗り越えなくてはならないハードルは高いと思われませんが、円形脱毛症の新規治療法は、局所免疫療法を最後にでていません。既存の治療から発展した方法としてはステロイド内服と内服 PUVA 療法やエキシマライトの有効性などがありますが、まったく目新しいものはありません。

米国では CTLA4 に対する抗体治療が円形脱毛症に対する臨床試験として開始されました。これが良い結果を生めば、本邦にも導入される日が来るかと思いますが、まだその結果がどうなるかはわかりません。

今後、益々の基礎研究を要する分野であると考えます。