

# マルホ皮膚科セミナー

2019年8月12日放送

「第70回日本皮膚科学会西部支部学術大会 ②

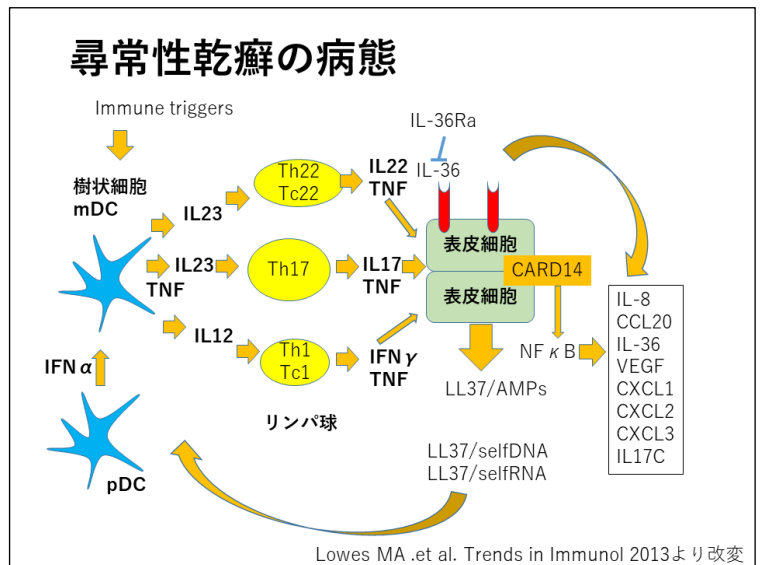
教育講演 2-2 「乾癬の病態研究 UPDATE」

自治医科大学 皮膚科  
教授 小宮根 真弓

## 乾癬病態の理解の変遷

乾癬の病態の理解は、時代とともに変遷してきました。そして現在さらに進化を続けています。最近では血流中の細胞よりも皮膚に常在する細胞の重要性がクローズアップされており、Skin resident dendritic cells や、Tissue resident effector memory T cells などの病態への関与が注目されています。

Matos らは、2017年のJCIで、治療後皮疹が消失した部位においても、多数のIL-17産生細胞が存在することを示しています。



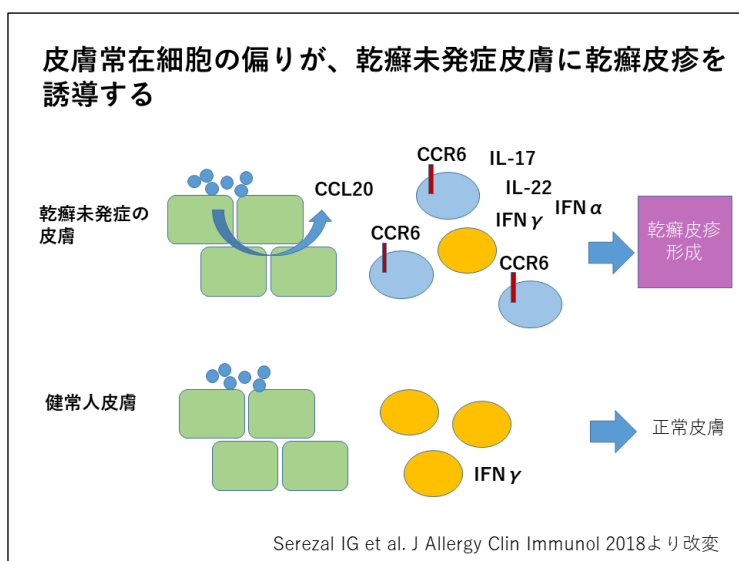
また2018年には、乾癬患者の無疹部には、乾癬に特徴的な皮膚常在細胞のプールがあって、外的刺激などのトリガーにより、それらの細胞が活性化して乾癬皮疹を形成するという図式をSerezal らが提唱しています。

2017年のClin Exp Dermatolにて、Moy らがTNFの抗体製剤が効きやすい症例と効きにくい症例においては、治療後の浸潤細胞のパターンに差があることを示しています。すなわち、抗TNF抗体製剤が有効であった症例では、Th17細胞が減少しているのに対し、無効であった症例では、Th17細胞が減少せず、Th2細胞が増数していることを報告しています。

おそらく、皮膚に常在する細胞のサブセットにヴァリエーションがあり、乾癬になりやすい人の皮膚には乾癬皮疹誘導にかかわる細胞が常在しているのではないか、という説明がなされています。

また乾癬の病態にはヘルパーT細胞などの獲得免疫が関与していますが、最近では自然免疫系の細胞に注目が集まっています。

特に、IL-17を産生する細胞として、これまではTh17細胞がメインと考えられていましたが、最近ではgroup 3 innate lymphoid cell (ILC3) という細胞がIL-17産生に関与していることが報告されています。



### ILC3

innate lymphoid cell (ILC) は、10年ほど前に同定された自然免疫系の細胞です。抗原特異性を示さず、CD45陽性、Lineage陰性、CD3陰性の細胞です。3つのグループに分類されていて、ILC1、ILC2、ILC3とされています。

乾癬の病態に関与するのは、ILC3で、通常ROR $\gamma$ tを核内に発現しています。IL-7とIL-23で刺激されて成熟します。成熟したILC3はIL-17やIL-22を産生します。

ILC3と乾癬についての関連ですが、乾癬患者の血中、皮疹部、無疹部ではILC3が増数しており、SCIDマウスにおける乾癬誘導モデルで、健康人のILC3を分離して移入すると、乾癬様皮疹が誘導されることが報告されています。

また関節症性乾癬患者の血中ILC3細胞数が増加していることが報告されています。

Kerenらは、SCIDマウスに健康人皮膚を移植し、IL-2で刺激したPBMCを皮内に投与して乾癬を誘導する系において、健康人末梢血中のILC3を分離して皮内に投与することによっても乾癬の皮疹を誘導することができることを示しました。このモデルでは、投与したILC3細胞中にはT細胞は存在せず、またT細胞を除去するためにCD3中和抗体をあらかじめ投与したマウスで実験しても同様の結果であったことから、ILC3によるSCIDマウス移植皮膚への乾癬皮疹誘導はT細胞に依存しないことを示しています。

### 制御性T細胞

制御性T細胞が、乾癬患者では減少している、あるいはその機能が障害されているということが知られています。そして乾癬治療（光線療法、抗TNF抗体製剤、抗IL-23抗体製剤）によって、制御性T細胞数が増数するということが報告されています。

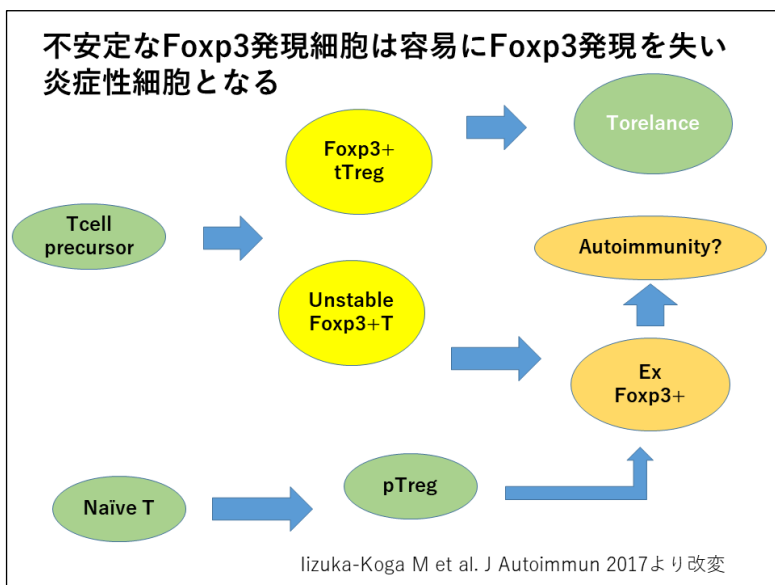
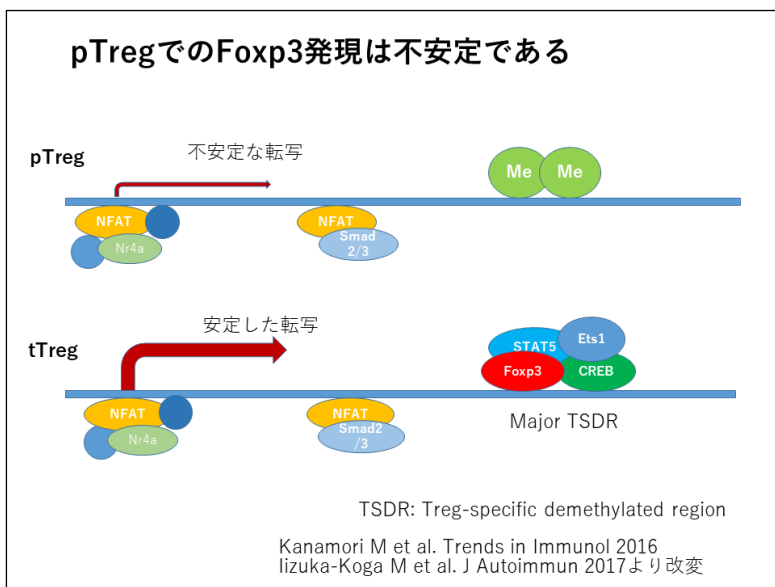
制御性 T 細胞には Foxp3 という転写因子が発現しており、制御性 T 細胞の機能にはこの Foxp3 の発現が非常に重要であるということがわかっています。Foxp3 陽性の制御性 T 細胞には、胸腺で制御性 T 細胞に分化した tTreg と末梢組織で未熟な CD4 陽性 T 細胞から制御性 T 細胞に分化した pTreg、あるいは in vitro で Treg に分化した iTreg の 3 種類が知られています。

Foxp3 の発現調整には、プロモーターのメチル化での調節があることが知られています。Foxp3 遺伝子の調節領域にはいくつかの転写因子結合部位が同定されていますが、中でも Treg specific demethylated lesion は、tTreg では常にメチル化されているのに対し、iTreg や pTreg では、脱メチル化されているため、tTreg においては安定した Foxp3 発現に必要な転写因子が結合できますが、pTreg や iTreg では結合できないことがわかっています。その結果 Foxp3 発現が、pTreg では不安定になるということが報告されています。

乾癬皮疹部では IL-23 を作用させると、Foxp3 陽性の制御性 T 細胞が IL-17、ROR $\gamma$ t を発現するようになることがわかっており、Foxp3 の発現が低下することが報告されています。

乾癬患者の皮膚には Foxp3 陽性で IL-17 陽性の細胞が多数存在することから、これらは、安定した Foxp3 発現を保てない、不安定な peripheral Treg (pTreg) であることが推測されます。

Foxp3 発現を誘導あるいは安定化させる物質としては、乾癬治療に用いられるレチノイドやビタミン D3、JAK1 阻害剤が知られているほか、後で出てきます SCFA (Short chain fatty acid) や Butyrate (酪酸エステルあるいは酪酸塩) も Foxp3 発現を誘導ないし安定化する物質として報告されています。



## 次世代シーケンサーの登場

さて、次世代シーケンサーの登場は、乾癬の病態研究に多大な影響をもたらしました。それまでは網羅的研究といえば DNA マイクロアレイなどが主流でしたが、次世代シーケンサーの登場後は、タンパクをコードしない RNA の網羅的解析まで行えるようになりました。

Micro RNA や Long non-coding RNA などは、それ自体はタンパクをコードしませんが、その他の遺伝子発現に関わっていることが知られています。乾癬患者に特に発現の高いマイクロ RNA や Long non coding RNA が報告されています。今後、病態との関連がさらに明らかになることが期待されます。

また、次世代シーケンサーにより、細菌の DNA 配列から細菌の種を同定することが可能となり、細菌培養をせずに、腸内細菌叢を直接調べることができるようになりました。その結果、腸内細菌叢の異常と特定の疾患との関連が明らかとなっています。

Bacteroides は、酪酸化合物やプロピオン酸化合物を多量に産生する菌で、酪酸化合物やプロピオン酸化合物は SCFA と呼ばれ、抗炎症作用があることが知られています。

まず、肥満や糖尿病、肝硬変、炎症性腸疾患患者で、Bacteroides が減少し、Faecalibacterium が増加していることが報告されました。そして、2018 に Codoner らが、乾癬患者の腸内細菌叢でも Bacteroides が減少し、Faecalibacterium が増加していることを報告しました。

Bacteroides という菌は、酪酸化合物やプロピオン酸化合物を産生することによって、Foxp3 の発現を誘導したり、安定化させたりする作用があることから、乾癬の患者では Bacteroides が減少していることで、制御性 T 細胞の働きが抑制されている可能性があると考えられます。

以上、乾癬研究 Update として、血流から皮膚に浸潤する細胞以外に、皮膚に常在する細胞が病態形成に関与している可能性があること、また ILC3 が T 細胞を介さずに直接乾癬皮疹を誘導する可能性があること、また乾癬では制御性 T 細胞における Foxp3 発現が不安定であり、容易に IL-17 産生細胞に変化するること、また乾癬患者では肥満や糖尿病患者と類似の腸内細菌叢の異常があることなどの話題を中心に、乾癬研究の最近の話題をご紹介いたしました。