

〔第九回千葉医学会奨励賞〕

乾癬の病態形成におけるサイトカインシグナルの役割

河野 健太

要 旨

乾癬は角化の亢進を特徴とする難治性の慢性皮膚疾患であるが、近年のモデル動物の開発により、その病態形成に免疫系の細胞やサイトカインが深く関与していることが明らかとなった。本稿では薬剤誘発性乾癬モデルと乾癬の病態形成におけるサイトカインの役割について概説する。

Key words: Imiquimod, IL-17, IL-23, IL-21

略語一覧: SCID; Severe combined immunodeficiency, TLR; Toll-like receptor, PASI; Psoriasis area and severity index, NKT; Natural killer T, Tfh; Follicular helper T, NK; Natural killer, Treg; Regulatory T

I. 緒 言

乾癬は異常角化を特徴とする難治性の慢性皮膚疾患である。日本人の発症率は約0.1%であるが、欧米人では約2～4%ほどであり、遭遇頻度の高い疾患である[1]。乾癬はその病態から、尋常性乾癬、滴状乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎の5病型に分類されるが、いずれも紅斑、丘疹、鱗屑などの特徴的な所見を呈する。掻爬、ピアス、タトゥー、日焼け、化学物質などが誘因となりうるということが知られているが発症原因の詳細は依然不明である[2]。Vitamin D軟膏、ステロイド外用剤、PUVA療法に加え、ビタミンA誘導体の全身投与が代表的治療法だが、効果不十分な症例が多く存在することが問題となっていた。

近年、乾癬患者の皮膚組織やモデルマウスを用いた解析により、皮膚組織に浸潤した活性化T細胞

が種々のサイトカインを産生し、角化細胞の増生や慢性炎症を誘導することが示された。また、新規治療法として種々のサイトカインを標的とした生物学的製剤が乾癬治療に用いられるようになり良好な効果をあげている。以上より、乾癬の病態形成におけるサイトカインネットワークの重要性が明らかになりつつある。

本稿では、マウス乾癬モデルの特徴を概説し、さらに乾癬の病態形成におけるサイトカインの役割について近年の研究動向と今後の展望について解説する。

II. マウス乾癬モデルの開発

近年、マウスを用いたいくつかの乾癬モデルの実験系が確立され、多数の研究成果が報告されている。

(1) SCIDマウスへのヒト乾癬皮膚移植の系: 乾

千葉大学医学部

千葉大学大学院医学研究院アレルギー・臨床免疫学

Kenta Kono. The role of IL-21 signaling in a murine model of psoriasis induced by epicutaneous administration of Imiquimod.

School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Department of Allergy and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Phone: 043-226-2198. Fax: 043-226-2199.

癬患者の皮膚をT細胞, B細胞を欠如している Severe combined immunodeficiency (SCID) マウスに移植する実験系。この系は患者組織を用いるため, その病態を反映している可能性が高いが, コスト面や実験系の煩雑さが課題である[3]。

- (2) *Ttc7^{fsn}/Ttc7^{fsn}* マウス, *Scd1^{ab}/Scd1^{ab}* マウス: tetratricopeptide repeat domain 7 (*Ttc7*) の変異マウスである *Ttc7^{fsn}/Ttc7^{fsn}* マウスや, Stearoyl-CoA desaturase 1 (*SCD1*) の変異マウスである *Scd1^{ab}/Scd1^{ab}* マウスは乾癬様の皮膚症状を自然発症するが, 真皮層にT細胞の浸潤がない等, ヒト乾癬の皮膚組織像と一致しない点も多い[3]。
- (3) ケラチンプロモーター誘導性遺伝子発現マウス: ケラチン遺伝子であるK5やK14のプロモーターを利用し, 表皮層特異的に活性化型Stat3遺伝子やVEGF遺伝子を恒常的に発現させた遺伝子改変マウスでは乾癬様の皮膚症状を呈することが示されている[3]。
- (4) Imiquimod 誘導性乾癬モデルマウス: Toll-like receptor (TLR) 7/8のアゴニストであるImiquimodをマウスの皮膚に連続塗布することにより, 紅斑, 鱗屑や皮膚肥厚(表皮有棘層の肥厚, 錯角化)といったヒト乾癬患者と類似した所見を呈することが報告された[4]。ヒト乾癬患者皮膚では顕著な表皮肥厚を示し, 角化亢進や表皮突起が認められ, 真皮層ではT細胞や好中球の浸潤が顕著であ

る[2], Imiquimod 誘導性乾癬モデルマウスにおいても, 角化亢進による表皮肥厚と表皮突起, 真皮層への分葉球と単核球の著明な浸潤がみられ(図1), 両者の組織像は酷似している[5]。Imiquimodは尖圭コンジローマに対する外用剤として使用されているため試薬を入手しやすく, また, 実験系が比較的簡便なことから, 乾癬モデルとして現在広く用いられている。さらに各種遺伝子改変マウスに本モデルを応用することにより, 乾癬発症における特定の遺伝子(IL-17受容体やIL-23p19など)の役割が明らかとなった[4]。

Ⅲ. 乾癬におけるIL-17/IL-23シグナルの役割

乾癬患者の血清IL-17濃度が健常人に比較して有意に高いこと[6], ゲノムワイド関連解析によりTh17細胞の誘導に重要な役割を果たすIL-23遺伝子が疾患感受性遺伝子として抽出されたこと[7]より, Th17型免疫応答が乾癬の病態形成に重要な役割を果たしていることが推測された。そしてIL-23やTh17細胞が産生するIL-17Aを標的とした乾癬治療の有効性が検証され, IL-17受容体Aに対する中和抗体Brodalumabは, 投与3か月後に, psoriasis area and severity index (PASI) 75達成を高用量群で86%, 低用量群で67%, PASI 100達成を高用量群で44%, 低用量群で26%達成することが報告された[8]。以上の結果より, 乾癬の病態形成にIL-17Aシグナルが重要な役割を果たしていることが証明された[9]。

Ⅳ. 乾癬におけるIL-21シグナルの関与

IL-21は多様な機能を持つサイトカインの一つで, Natural killer T (NKT) 細胞, Th17細胞, follicular helper T (Tfh) 細胞から主に産生されることが知られている。IL-21受容体は血球系ではIL-21受容体A鎖とcommon cytokine receptor γ chain (γc) のヘテロダイマーで形成される。IL-21は樹状細胞, 肥満細胞, マクロファージ, 上皮細胞, Natural killer (NK) 細胞, regulatory T (Treg) 細胞, B細胞など広範な細胞に作用し, 多様な生理的機能を発揮する[10]。

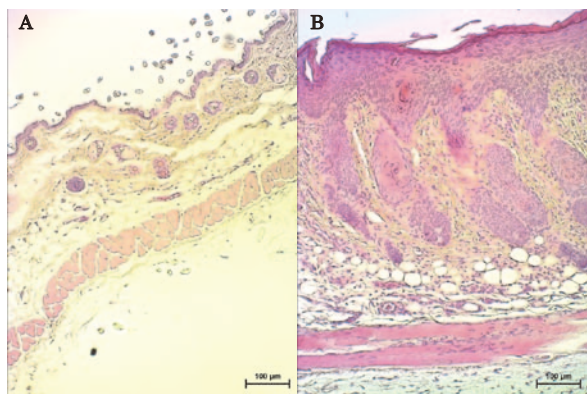


図1 C57BL/6J Jclマウス(6週齢♀)の背部にImiquimod(5%クリーム)を5日連続塗布後, 6日目にHE染色を実施した。(A)対照群, (B)Imiquimod塗布群の代表的組織像を示す。

当研究室ではこれまでに、1) IL-6やIL-21がIL-21産生性CD4陽性T細胞の誘導に重要な役割を果たすこと、2) IL-21産生性CD4陽性T細胞やTh17細胞の誘導にTGF- β が抑制的に働くこと[11]、3) Treg細胞を欠損するScurfyマウスではIL-21産生c-Maf陽性CD4陽性T細胞が誘導され、エフェクターCD8陽性T細胞を介して間質性肺炎を増悪させること[12]など、IL-21に関する研究成果を多く報告してきた。

一方、近年、乾癬患者の血清IL-21濃度が上昇していることが報告された[13]。さらに乾癬患者皮膚をマウスに移植したゼノグラフトモデルにIL-21中和抗体を投与すると表皮肥厚が抑制されることが報告された[14]。以上の結果より、IL-21が乾癬の病態形成に深く関与していることが示唆されるが、乾癬の発症過程におけるIL-21産生細胞の詳細や、表皮細胞におけるIL-21シグナル伝達機構など、依然不明な点は多い。

V. 今後の展望と課題

新たな乾癬モデルの開発により、乾癬の病態形成の基礎的検討が可能になっただけでなく、臨床応用の一助となる成果も得られつつある。近年開発された特定のサイトカインや細胞表面抗原に対する分子標的薬による治療成績は目覚ましいものの、これらの薬剤の作用機序については未解明な点が多い。特に前項で記述したように、これまでに乾癬の病態形成にIL-21が関与していることを示唆するデータが蓄積されつつあるが、その分子メカニズムは依然不明である。現在、著者らは、乾癬の病態形成におけるIL-21シグナルの役割及びその作用メカニズムを明らかにすることを目的に、IL-21受容体欠損マウスを用いてImiquimod誘導性乾癬モデルの解析を行っている。

VI. 結 語

近年、ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体やヒト型抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体が乾癬治療に臨床応用され、乾癬の病態形成におけるTh17細胞の重要性が明らかとなった。さらに近年、IL-23-Th17細胞経路に加えてIL-21が

乾癬の病態形成に重要な役割を担っていることが示唆されている。今後の研究により、IL-23-Th17細胞経路やIL-21による乾癬の病態形成の分子メカニズムが明らかになれば、シグナル分子等をターゲットとした、従来のサイトカインを標的とした治療より特異性の高い治療法の開発が可能になることが期待される。

VII. 謝 辞

研究遂行にあたり、有益なご助言・ご指導賜りました中島裕史先生、鈴木浩太郎先生をはじめとする千葉大学医学部アレルギー・臨床免疫学教室の皆様へ感謝申し上げます。

SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, which is characterized by severe hyperplasia of keratinocyte and parakeratosis. Recently, a psoriasis model by the administration of imiquimod has been established and makes a significant contribution to our knowledge about the pathogenesis of psoriasis. In this review, we give an overview of the contribution of the murine psoriasis model to the development of new treatment for psoriatic patients.

文 献

- 1) Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 377-85.
- 2) Boehncke W, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386: 983-94.
- 3) Gudjonsson JE, Johnston A, Dyson M, Valdimarsson H, Elder JT. Mouse models of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1292-308.
- 4) van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol* 2009; 182: 5836-45.
- 5) Flutter B, Nestle FO. TLRs to cytokines: Mechanistic insights from the imiquimod mouse model of psoriasis. *Eur J Immunol* 2013; 43: 3138-46.
- 6) Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012; 304: 465-9.
- 7) Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genome-wide scan reveals

- association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009; 41: 199-204.
- 8) Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1318-28.
 - 9) Dong J, Goldenberg G. New Biologics in Psoriasis: An Update on IL-23 and IL-17 Inhibitors. *Cutis* 2017; 99: 123-7.
 - 10) Spolski R, Leonard WJ. Interleukin-21: a double-edged sword with therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 379-95.
 - 11) Suto A, Kashiwakuma D, Kagami S, Hirose K, Watanabe N, Yokote K, et al. Development and characterization of IL-21-producing CD4⁺ T cells. *J Exp Med* 2008; 205: 1369-79.
 - 12) Iwamoto T, Suto A, Tanaka S, Takatori H, Suzuki K, Iwamoto I, et al. Interleukin-21-producing c-maf-expressing CD4⁺ T cells induce effector CD8⁺ T cells and enhance autoimmune inflammation in scurfy mice. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2079-90.
 - 13) He Z, Jin L, Liu ZF, Hu L, Dang EL, Feng ZZ, et al. Elevated serum levels of interleukin 21 are associated with disease severity in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2012; 167: 191-3.
 - 14) Caruso R, Botti E, Sarra M, Esposito M, Stolfi C, Diluvio L, et al. Involvement of interleukin-21 in the epidermal hyperplasia of psoriasis. *Nat Med* 2009; 15: 1013-5.
-