

2018年6月21日
国立大学法人宮崎大学

乾癬の画期的な治療法につながる皮膚免疫反応の仕組みを発見 —インターロイキン22結合タンパクが皮膚の炎症阻止に重要な役割を担う—

本研究成果のポイント

- インターロイキン22結合タンパクは角化細胞の異常な増殖や分化を阻害する
- インターロイキン22結合タンパクは皮膚炎症反応を阻止する
- 乾癬の新たな治療法開発へ手がかり

宮崎大学（池ノ上 克学長）は、サイトカイン^{*1}の一種である「インターロイキン22結合タンパク」が皮膚上皮細胞である角化細胞^{*2}の炎症による機能異常を抑制し、乾癬の発症を防ぐことを明らかにしました。これは医学部医学科（丸山真杉医学部長）感染症学講座免疫学分野の佐藤克明教授らによる研究成果です。

乾癬は、皮膚に炎症がおこって紅斑（血管拡張や充血が真皮内に起こり赤くなった状態）ができ、次第にその表面が銀白色の細かいかさぶた（鱗屑）で覆われ、やがてそれがはがれ落ちる落屑（らくせつ）が主な症状の激しいかゆみを伴う皮膚慢性免疫病です。乾癬は白色人種の2-4%、日本人の0.1%（10万人以上）が罹患していると推定されております。乾癬の原因は不明ですが、遺伝的素因があり、これに様々な環境因子が加わると免疫異常が起こり、発症すると考えられております。乾癬の治療は重症度に応じて、外用薬（ステロイド剤やビタミンD誘導体）療法、内服薬（ビタミンA誘導体や免疫抑制剤）療法、紫外線療法を用いた対処療法が中心ですが、根治治療法には至っておりません。乾癬の皮膚では表皮細胞である角化細胞の異常な増殖や分化が起き、白血球が集積して炎症反応が起こっておりますが、この皮膚の病態を形成する仕組みは不明でした。

研究チームは、角化細胞の産生するサイトカインの中でインターロイキン22結合タンパクに注目し機能を調べた結果、インターロイキン22結合タンパクを欠損したマウスは野生型マウスに比べて、皮膚炎症反応が増悪して乾癬症状が劇症化することを明らかにしました。一方、インターロイキン22結合タンパクは角化細胞の異常機能を是正し、乾癬症状を緩和することも見いだしました。

今回、これまでに未知だった皮膚慢性免疫病の発症抑制機構におけるインターロイキン22結合タンパクの重要性に関する知見を得ることができました。この成果を応用することで、乾癬に対する新しい治療法の開発に繋がる可能性が期待できます。

1. 背景

乾癬は、皮膚に炎症がおこって紅斑(血管拡張や充血が真皮内に起こり赤くなった状態)ができ、次第にその表面が銀白色の細かいかさぶた(鱗屑)で覆われ、やがてそれがはがれ落ちる落屑(らくせつ)が主な症状の激しいかゆみを伴う皮膚慢性免疫病です。乾癬は白色人種の2-4%、日本人の0.1%(10万人以上)が罹患していると推定されております。男性のほうが女性より多いといわれ、好発年齢は男性が30代~40代、女性が20代です。乾癬の原因は不明であります。遺传的素因があり、これに様々な環境因子が加わると免疫異常が起こり、発症すると考えられております。さらに過度な体重増加、喫煙、脂肪分の多い食事を好む、強いストレスが加わるなどの二次的要素で発症が高まる危険性が指摘されています。乾癬の治療は重症度に応じ、軽症ではステロイド剤やビタミンD誘導体の配合外用薬塗布で対応し、中等度以上ではビタミンA誘導体や免疫抑制剤などの内服療法、紫外線療法などを実施し、重症になるとそれらに加え生物学的製剤^{*3}を用いる治療法を行います。しかしながら、これらの対処療法では、根治治療法には至っておりません。

乾癬の皮膚炎症組織では角化細胞の異常な増殖や分化に基づく表皮肥厚が観察されます。また、この病変部では様々なインターロイキン(IL; interleukin)^{*1}が産生され、好中球^{*4}や $\gamma\delta$ T細胞^{*5}などの炎症性白血球の浸潤が認められます。さらに乾癬の発症にはCD4陽性T細胞^{*5}性自己免疫系が関与することが考えられております。

角化細胞などの上皮細胞は、活性化したCD4陽性T細胞や $\gamma\delta$ T細胞から産生されるIL-22に対するIL-22受容体A1(IL-22RA1; IL-22 receptor A1)を発現し、その結合により上皮細胞の分化や増殖などの機能を促進することが知られています。微生物感染での適度なIL-22の産生は上皮細胞の機能増強により感染防御に作用しますが、乾癬におけるその過度な産生は上皮細胞の機能異常に繋がり、免疫病態の増悪を導くことが考えられております。

IL-22には膜発現型受容体のIL-22RA1に加え、分泌型受容体のIL-22結合タンパク(IL-22BP; IL-22 binding protein)が存在し、IL-22BPはIL-22RA1よりもIL-22に対する高親和性を示します。しかしながら、乾癬病態を形成する仕組みにおけるIL-22BPの役割は不明でした。そこで研究チームは、IL-22BPの角化細胞に対する機能調節の可能性に着目し、乾癬の発症を阻止するメカニズム解明に挑みました。

2. 研究手法と成果

研究チームは、角化細胞の機能異常が乾癬病態の成立に関与していることを明らかにするために、野生型マウスとIL-22BPを欠損させた遺伝子改変マウス(IL-22BP欠損マウス)を用いて、乾癬の動物モデルであるイミキモド誘発性乾癬^{*6}を発症させ、皮膚の紅斑・脱落乾燥表皮・肥厚を指標とした病態進行を測定するとともに皮膚病理を解析しました。その結果、野生型マウスと比較して、IL-22BP欠損マウスでは病態進行が顕著に増悪し(図1A、1B)、表皮層^{*2}肥厚や白血球浸潤で示される皮膚炎症が亢進しました(図1C)。これは、IL-22BPの欠損下では乾癬の病態が悪化することを示しています。

次にIL-22の角化細胞の増殖に対するIL-22BPの効果について検討しました。その結果、IL-22は角化細胞の増殖を誘導しますが、IL-22BPはIL-22の角化細胞増殖誘導効果をほぼ完全に阻害しました(図2)。

さらに、IL-22BPの乾癬の病態に対する防御効果について検討しました。その結果、イミキモド誘発性乾癬を発症させた野生型マウスにIL-22BPを投与すると病態の進行を緩和し（図3A、3B）、皮膚炎症が抑制されました（図3C）。

3. 今後の期待

今回、乾癬の増悪を阻止する角化細胞の IL-22BP を介する自己機能制御機構を明らかにすることができました（図 4）。今後、この知見を応用して、乾癬などの皮膚慢性免疫病に対する新しい治療法の開発に繋がる可能性が期待できます。

〈原著論文情報〉

Tomohiro Fukaya, Takehito Fukui, Tomofumi Uto, Hideaki Takagi, Junta Nasu, Noriaki Miyanaga, Keiichi Arimura, Takeshi Nakamura, Haruhiko Koseki, Narantsog Chojjookhuu, Yoshitaka Hishikawa, and Katsuaki Sato

“Pivotal role of IL-22BP in the epithelial autoregulation of IL-22 signaling in the control of skin inflammation” *Frontiers in Immunology*, in press, 2018

doi: 10.3389/fimmu.2018.01418

<補足説明>

※1 サイトカイン、インターロイキン

サイトカインは免疫細胞から分泌されるタンパク質で、特定の受容体を発現する細胞に情報伝達を行う。多くの種類があるが、特に免疫や炎症に関係したものが多い。また細胞の増殖、分化、細胞死、あるいは創傷治癒などに関係するものもある。また、サイトカインの中で白血球から産生される一群をインターロイキンと呼び、現在までに 30 種類以上が同定されている。

※2 角化細胞

体の表面を覆っている皮膚は、外側から表皮、真皮、皮下組織の三層構造をなす。角化細胞は表皮の細胞であり、表皮最下層の基底層で分裂して順次皮膚表面へと移行し、最後は垢となる過程をとるケラチン生成細胞。

※3 生物学的製剤

化学的に合成した医薬品ではなく、生物が合成する物質(タンパク質)を応用して作られた医薬品であり、代表的な生物学的製剤として抗体医薬がある。乾癬治療薬では腫瘍壊死因子(TNF; tumor necrosis factor)- α 、IL-12/23p40、IL-17 を標的とした抗体医薬が認可されている。

※4 好中球

白血球の一種。細胞内に顆粒があり、中性色素に染まる。食作用を発揮し、急性細菌感染症や特定の真菌感染症に対して生体防御反応を担う。また、様々な免疫疾患では炎症組織に集積する。

※5 $\gamma\delta$ T 細胞、CD4 陽性T細胞

T 細胞は白血球の一種で、発現する T 細胞抗原受容体(TCR; T-cell receptor)の種類により $\alpha\beta$ TCR 型と $\gamma\delta$ TCR 型に分けられ、T 細胞の大部分は $\alpha\beta$ TCR 型である。 $\alpha\beta$ TCR 型は血液やリンパ組織などに分布し、さらに CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞に分けられる。CD4 陽性 T 細胞はヘルパーT 細胞に分化し、サイトカインを産生して他の免疫細胞の活性化を調節する。CD8 陽性 T 細胞はキラーT 細胞に分化し、宿主にとって異物になる細胞(ウイルス感染細胞、がん細胞など)や、病原体を認識して破壊する。 $\gamma\delta$ T 細胞は粘膜組織や皮膚に存在し、病原体に対する生体防御反応を担う。

※6 イミキモド誘発性乾癬

尖形コンジローマ治療薬として用いられているイミキモド(商品名:ベセルナクリーム5%)のマウスの皮膚への塗布は紅斑、脱落乾燥表皮、肥厚を呈する乾癬と類似した自己免疫様病態を発症する。

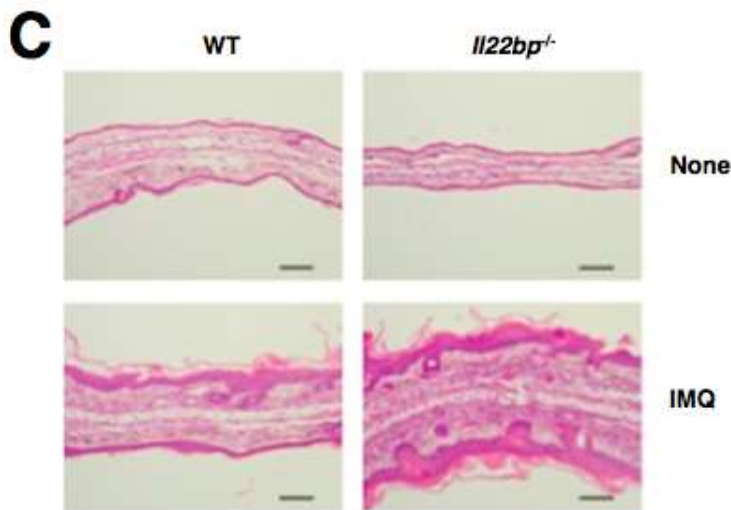
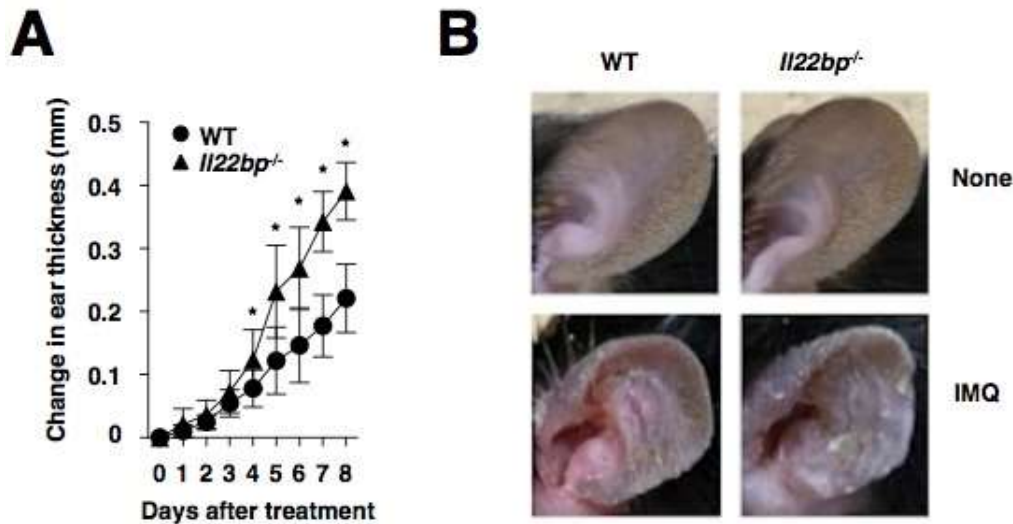


図1 IL-22BP 欠損マウスのイミキモド誘発性乾癬

野生型マウス (WT) と IL-22BP 欠損マウス (*Il22bp^{-/-}*) のイミキモド誘発性乾癬を解析した結果。パネルA: イミキモド (IMQ) の耳介塗布前後の皮膚肥厚を測定した。野生型マウスと比較して、IL-22BP欠損マウスでは耳介皮膚肥厚が亢進している。パネルB: IMQの耳介塗布前後の耳介写真。上段は塗布前

(None)、下段はIMQ塗布後。野生型マウスと比較して、IL-22BP欠損マウスでは耳介皮膚の紅斑・脱落乾燥表皮・肥厚が増悪している。

パネルC: IMQの耳介塗布前後の皮膚病理を解析した。上段は塗布前 (None)、下段はIMQ塗布後の皮膚病理切片のヘマトキシリン・エオジン染色を示す。野生型マウスと比較して、IL-22BP欠損マウスでは表皮層肥厚や白血球浸潤で示される皮膚炎症が亢進している。

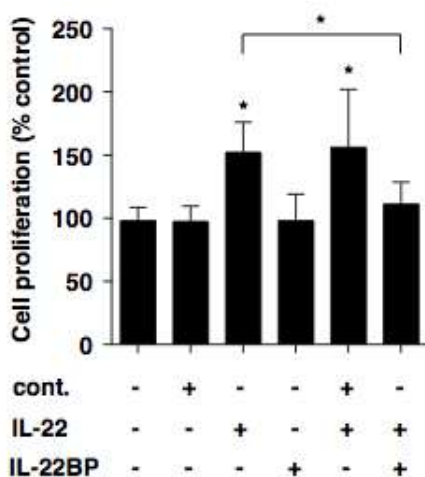


図2 IL-22BPの角化細胞増殖誘導に対する効果

IL-22BP の角化細胞の増殖能に対する効果を解析した結果。IL-22 は角化細胞の増殖を誘導する。一方、IL-22BP は IL-22 により誘導された角化細胞の増殖をほぼ完全に阻害する。縦軸は対照タンパク (cont.) 存在下での角化細胞の増殖を 100%とする。

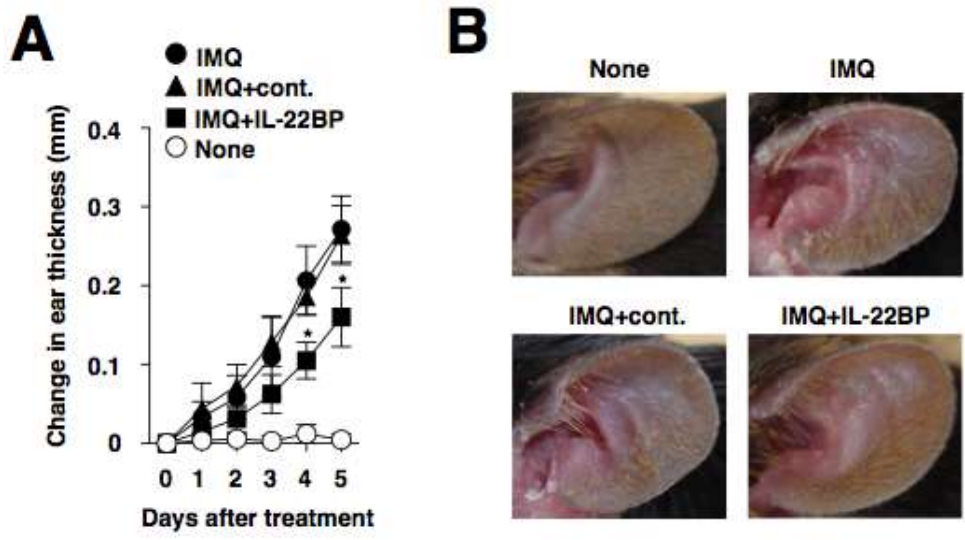
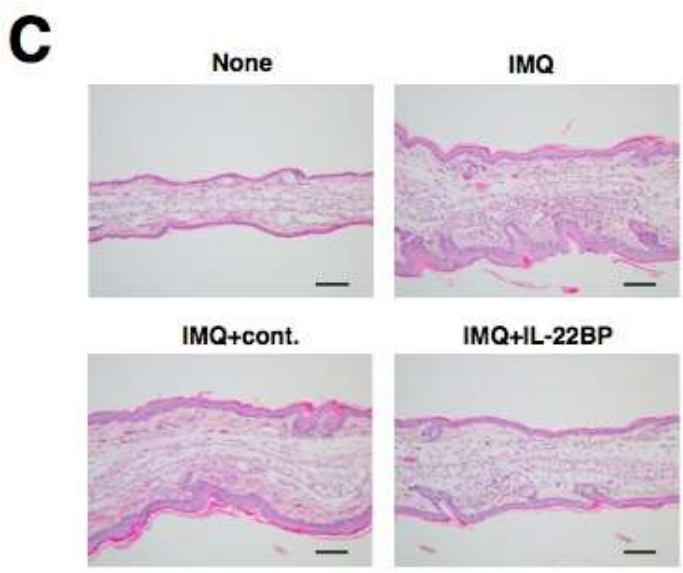


図 3 IL-22BP のイミキモド誘発性乾癬に対する防御

野生型マウスのイミキモド誘発性乾癬に対する IL-22BP の防御効果を解析した結果。

パネル A：イミキモド (IMQ) の耳介塗布後の皮膚肥厚を測定した。未治療群 (IMQ) や対照タンパク投与群 (IMQ+cont.) と比較して、IL-22BP 投与群では耳介皮膚肥厚が減弱している。

パネル B：IMQ の耳介塗布後の耳介写真。未治療群 (IMQ) や対照タンパク投与群 (IMQ+cont.) と比較して、



、IL-22BP 投与群では耳介皮膚の紅斑・脱落乾燥表皮・肥厚が緩和している。
 パネル C：IMQ の耳介塗布後の皮膚病理を解析した。IMQ 塗布後の皮膚病理切片のヘマトキシリン・エオジン染色を示す。未治療群 (IMQ) や対照タンパク投与群 (IMQ+cont.) と比較して、IL-22BP 投与群では表皮層肥厚や白血球浸潤で示される皮膚炎症が減弱している。

図 4 IL-22BP の角化細胞機能調節による乾癬発症阻止

乾癬では活性化した CD4 陽性 T 細胞 (CD4⁺T 細胞) や $\gamma\delta$ T 細胞から過度に産生された IL-22 は角化細胞に発現する IL-22RA1 に結合し、その異常な分化や増殖を促進し、表皮肥厚を引き起こす。また、角化細胞から産生されるサイトカイン/生理活性物質は CD4 陽性 T 細胞や $\gamma\delta$ T 細胞、その他の免疫細胞 (マクロファージ、好中球、B 細胞など) を活性化し、結果的に皮膚炎症反応を亢進して病態増悪を導く。一方、角化細胞は恒常的に IL-22BP を産生し、自身の IL-22 の IL-22RA1 への結合を阻害することにより、自己異常機能を是正して IL-22 が関与する乾癬症状を緩和する。従って、IL-22BP を標的とする乾癬に対する新しい治療法の開発が期待できる。

