

総説

T細胞と表皮細胞からみた乾癬の病態

東京大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

佐藤伸一

要旨

生物学的製剤の登場によって、乾癬の治療は飛躍的に進歩し、その病態についても理解がさらに深まった。乾癬の病態については、従来はT細胞を軸に理解されていたが、表皮細胞を軸とする病態モデルも最近の知見より提唱されている。本稿では、T細胞軸と表皮細胞軸という二つの病態モデルを提示することによって、TNF- α 阻害薬とIL-17阻害薬の臨床効果とその副作用の相違について考えてみたい。

1. はじめに

生物学的製剤の登場により乾癬の治療は飛躍的に進歩したのみならず、単一サイトカインやその受容体に対する抗体製剤の有効性によって、乾癬の病態自体の理解が深まった。そこで、本稿では生物学的製剤の有効性の解析や、最近の乾癬の病態にまつわる知見をまとめて、現時点での乾癬の病態モデルについて解説したい。

2. 乾癬の病態におけるT細胞の重要性

乾癬の病態を理解するためには、大きく二つの軸で分けて考えると理解しやすい。一つがT細胞を主体とする病態モデル（T細胞軸）であり、もう一つが表皮細胞を主体とする病態モデル（表皮細胞軸）である。

まず、T細胞軸の病態モデルについて、概説したい（図1）。このモデルの中心となる細胞はTh17

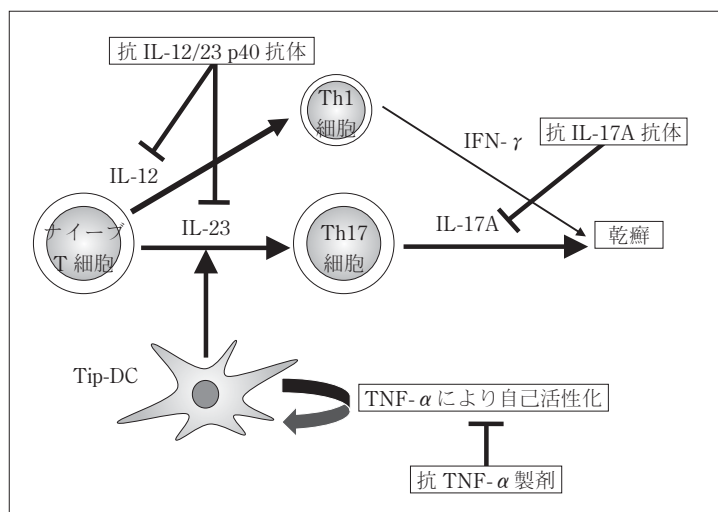


図1 乾癬の病態形成におけるT細胞軸

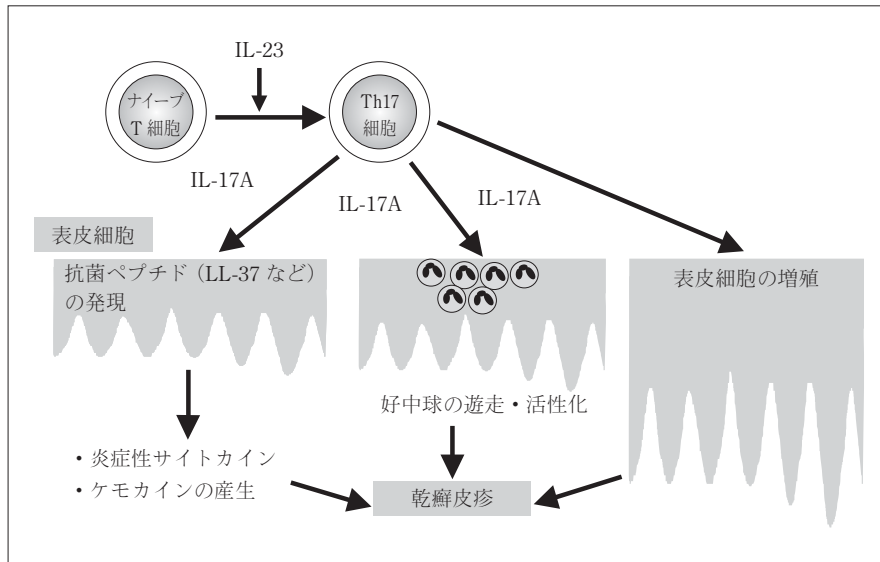


図2 Th17細胞が乾癬皮疹を誘導する機序

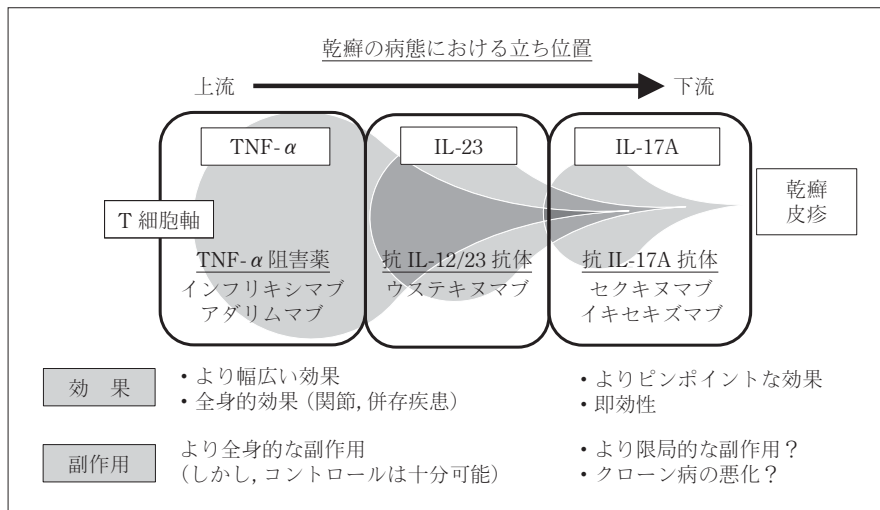


図3 T細胞軸における, 生物学的製剤使い分けのイメージ

細胞である。ナイーブ T 細胞より誘導された Th17 細胞は, 樹状細胞から産生される interleukin (IL) -23 によって維持される。実際に, マウス皮膚に IL-23 を皮下注射するだけで乾癬様の皮疹と IL-17A 発現が誘導されることが示されている¹⁾。IL-23 を産生する樹状細胞 (dendritic cell ; DC) は, tumor necrosis factor (TNF) - α と誘導型一酸化窒素合成酵素 (induced nitric oxide synthase ; iNOS) を産生することから, TNF-and iNOS-producing DC (Tip-DC) と呼ばれ, TNF- α の主要な産生細胞となっている。さらに, Tip-DC は自身が産生する TNF- α によって活性化し, いわゆる自己活性化によって活性化する²⁾。したがって, T 細胞軸のモデルでは, TNF- α は最も上流の DC (Tip-DC) の

ところで, 自己活性化を来すサイトカインとして働くと考えられている。また, 乾癬皮疹への DC の浸潤は T 細胞の浸潤より多いことが示されており, 改めて Tip-DC の重要性がうかがえる³⁾。

このように, 乾癬の病態は, 上流から TNF- α , IL-23, IL-17A が連続的に働き, 皮疹が形成される。実際に, TNF- α 阻害薬による治療開始 1 カ月後には, 乾癬皮疹部での IL-23p19 の発現が有意に減少することが示されている²⁾。さらに, TNF- α 阻害薬で治療した尋常性乾癬患者 15 例を responder (11 例) と non-responder (4 例) に分けて, 皮膚での mRNA 発現を解析したところ, TNF- α 関連 mRNA 発現は responder と non-responder とともに減少したが, IL-17 関連 mRNA 発

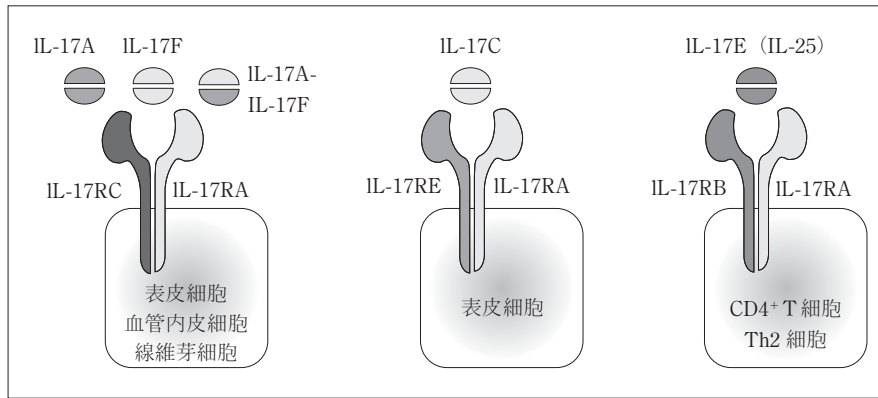


図4 IL-17受容体の種類と発現する細胞

現については, responderでのみで低下した⁴⁾。したがって, TNF- α 阻害薬に反応する乾癬患者では, IL-17の発現が有意に低下することから, TNF- α の下流に, IL-17が存在するものと考えられる。以上より, TNF- α 阻害薬は, Tip-DCのTNF- α による自己活性化を抑制することによって, その下流のIL-23やIL-17A産生を抑制し, 効果を発揮するものと考えられる。

Th17細胞は, 最終的にはIL-17A, IL-22などのサイトカインを産生し乾癬の皮疹を誘導する(図2)。IL-17Aの表皮細胞への作用として, LL-37などの抗菌ペプチドの発現亢進, 表皮細胞からの炎症性サイトカインやケモカイン産生誘導, 表皮への好中球遊走促進, 表皮細胞の増殖などがあげられる⁵⁾。これらの複数の作用が相俟って, 最終的に乾癬の皮疹を形成するものと考えられる。

以上の考察を踏まえて, T細胞軸の病態モデルにおける, TNF- α , IL-23, IL-17Aと乾癬皮疹の関係を図3に示す。最も上流に位置するTNF- α を阻害するTNF- α 阻害薬は, より幅広い効果を有し, 関節症性乾癬への効果も高く, メタボリック症候群などの全身的併存疾患への効果も期待できる。一方で, TNF- α は乾癬の炎症のみならず, 様々な炎症経路にかかわっているため, TNF- α 阻害薬でTNF- α を抑制することは, より全身的な副作用に繋がる可能性がある。しかしながら, TNF- α 阻害薬による副作用は, 長い使用経験に基づいた対策により, コントロールは十分可能である。

これに対し, 最も下流に位置するIL-17Aを阻害する抗IL-17A抗体は, よりピンポイントな効果を有し, 即効性であることが期待できる。副作用につ

いては, そのピンポイントな作用機転より, より限局的な副作用となることが予想される。しかしながら, 抗IL-17A抗体は, 抗IL-17RA抗体を含めて, いずれも炎症性腸疾患, 特にクローン病を悪化させることが知られている。IL-17阻害薬の過去の治験では, クローン病の発症は極めて稀であるが, 注意を要すると考えられる。

3. 乾癬の病態における表皮細胞の重要性

最近上市された抗IL-17RA抗体(プロダグマブ)の有効性や即効性を理解するためには, 前述したT細胞を軸とする病態モデルのみならず, 表皮細胞を軸とする新たな病態モデルを理解することが重要である。

IL-17受容体には, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD(機能不明), IL-17REの5種類が知られている(図4)。すべてIL-17RAとヘテロダイマーを形成する。IL-17RAは表皮細胞を含めた多彩な細胞に発現するが, IL-17RAとペアを組むもう一つのIL-17受容体が, 最終的にIL-17受容体がどの細胞に発現するかを決定する。IL-17RCはIL-17RAと同様に表皮細胞を含む多彩な細胞に発現するため, IL-17RC/IL-17RAは表皮細胞を含む多彩な細胞に発現することになる。一方, IL-17REは表皮細胞に発現することから, IL-17RE/IL-17RAは表皮細胞に発現する。また, IL-17RBはCD4⁺T細胞やTh2細胞に発現することから, IL-17RB/IL-17RAはCD4⁺T細胞やTh2細胞に発現する。乾癬病態における表皮細胞軸を理解するために, 特に重要なのは, このうち表皮細胞に発現するIL-17RE/IL-17RAと, それに結合するIL-17Cである。

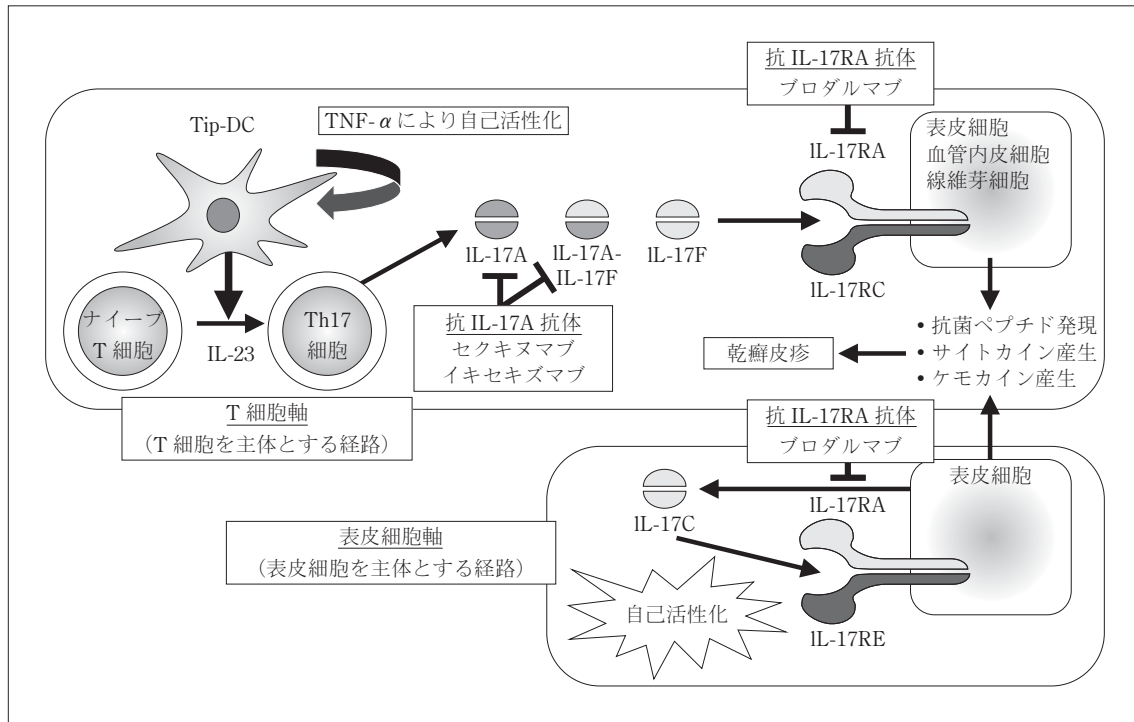


図5 乾癬の病態における、T細胞軸と表皮細胞軸

ケラチノサイトを、IL-17AあるいはIL-17Cで刺激したときの、3時間および12時間後のケモカイン、抗菌ペプチド、サイトカイン mRNA の発現を検討した解析では、IL-17Cはケラチノサイトに対して、これらの分子の発現誘導に関しては、IL-17Aとほぼ同じ機能を有することが示されている⁶⁾。したがって、ケラチノサイトに対する作用は、IL-17AとIL-17Cでほぼ同じといえる。さらに、上皮細胞を、大腸菌、各種 Toll-like receptor (TLR) アゴニストで24時間刺激後に、IL-17C産生を調べた解析では、大腸菌、TLR2アゴニスト、TLR5アゴニストによる刺激で、IL-17C産生が誘導された⁶⁾。したがって、ケラチノサイトは細菌等の刺激によって、IL-17Cを産生することが示された。前述の如く、産生されたIL-17Cは、さらにケラチノサイトを刺激し、様々なサイトカイン、ケモカインの産生を誘導することから、ケラチノサイトはIL-17Cによって自己活性化することが明らかとなった(図5)。

乾癬皮疹におけるIL-17AとIL-17C発現量を比較した解析では、IL-17CはIL-17Aの125倍、乾癬皮疹で発現が亢進していることが示されている⁷⁾。免疫組織学的にも、IL-17Aは真皮乳頭層の一部の細胞にのみ陽性であるのに対して、IL-17Cはケラ

チノサイトに高発現し、加えて血管内皮細胞、白血球などにも幅広く発現していることが明らかにされた。このように、乾癬皮疹部では、IL-17CはIL-17ファミリーの中で最も発現が高く、ケラチノサイトを含む様々な細胞に発現していることが示された。さらに、ケラチノサイトにIL-17Cを過剰発現させた、IL-17Cトランスジェニックマウスでは、乾癬様皮疹が生じることも示されており、表皮に発現するIL-17Cが乾癬の病態において重要な役割を果たしていることも明らかにされている⁷⁾。

乾癬患者に、プロダルマブを静注した2週間には、既に皮疹部のケラチノサイト関連遺伝子の発現は正常化し、ケラチノサイトからのIL-17C産生も正常化することが示されている。一方で、2週より遅れて、皮疹部の白血球関連遺伝子の発現が正常化し、白血球からのIL-17A産生も正常化する⁸⁾。したがって、プロダルマブは、白血球から産生されるIL-17Aを抑制するより前に、ケラチノサイトから産生されるIL-17Cを早期から抑制することが明らかとなった。前述したように、ケラチノサイトからのIL-17Cは、乾癬皮疹の形成に重要な役割を果たしており、そのケラチノサイトからのIL-17Cを、白血球からのIL-17Aよりも、プロダルマブが早期に抑制することが、臨床的に観察されているプロダ

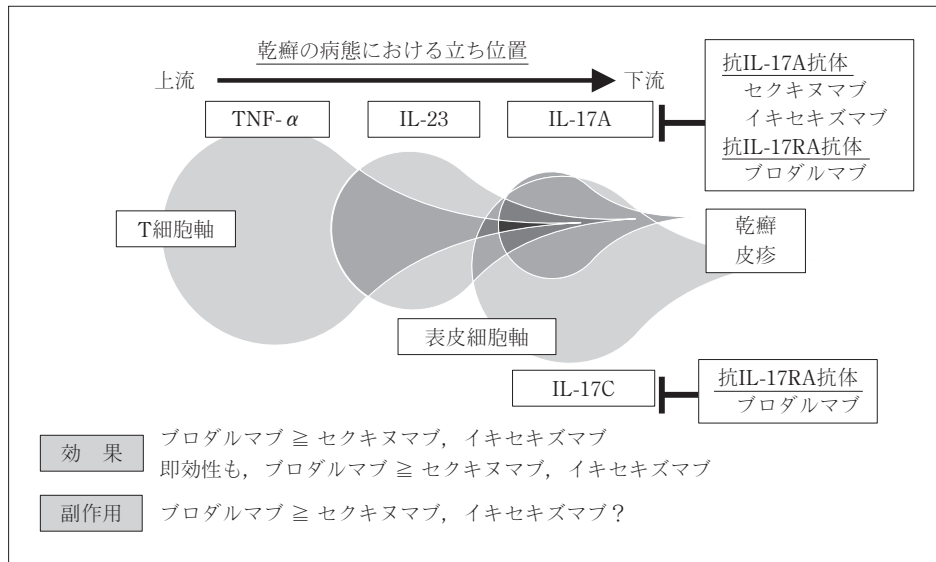


図6 病態に基づいたIL-17阻害薬の使い分けのイメージ

ルマブの効果が即効性である機序の一つであると考
えられた。

以上の考察から、乾癬の病態におけるT細胞軸
と表皮細胞軸を合わせたイメージ図を図6に示す。
この病態モデルに基づいたIL-17阻害薬の使い分け
を考えてみたい。まず、効果については、抗IL-
17RA抗体であるプロダルマブは、T細胞軸のIL-
17Aを阻害するのみならず、表皮細胞軸のIL-
17RA、ひいてはIL-17Cを抑制する。一方、T細胞
軸のIL-17Aのみを抑制する抗IL-17A抗体である
セクキヌマブやイキセキズマブは、T細胞軸しか抑
制できない。以上より、効果についてはプロダルマ
ブが、セクキヌマブやイキセキズマブを凌ぐと考
えられる。同様に、プロダルマブは、より早期に乾
癬皮疹の形成に関与する表皮細胞軸を抑制すること
から、即効性についてもセクキヌマブやイキセキズ
マブを凌ぐと考えられる。一方、セクキヌマブやイ
キセキズマブの利点としては、T細胞軸の最も下流
にあるIL-17Aをピンポイントに抑制することがあげ
られる。

副作用については、より幅広く炎症の経路を抑制
するプロダルマブに、より多い可能性が考えられ、
一方で、よりピンポイントな効果を有するセクキヌ
マブやイキセキズマブでは少ない可能性が考
えられる。それでは、実際にプロダルマブの副作用は、他
のIL-17阻害薬と比較して多いのであろうか？ 図
7に示すように、重篤な副作用、重篤な感染症、カ
ンジダ症の頻度は、他のIL-17阻害薬と同等である

と報告されている^{9)~11)}。このように、ブロードかつ
強力な効果を有するプロダルマブであるが、その副
作用は、他のIL-17阻害薬、エタネルセプト、ウステ
キヌマブと同等であり、同様に安全であるといえる。

しかしながら、プロダルマブの副作用について、
自殺との関連性が報告されている。プロダルマブの
3つの第Ⅲ相試験 (AMAGINE-1, 2, 3) が、2015
年5月に急に中止された。これはプロダルマブとウ
ステキヌマブとの直接比較を行う第Ⅲ相試験
(AMAGINE-2, 3) で、自殺念慮、自殺未遂、自殺
が生じたためであり (表1)⁹⁾、これを受けて
Amgenが、開発から撤退した。このようにプロダ
ルマブが、乾癬患者での自殺の発生と関連している
可能性が報告されている。

4. プロダルマブと、自殺との関連性

それでは、本当にプロダルマブと自殺とは関連性
があるのであろうか？ これに関して、現時点では
プロダルマブが自殺と関連していることを示す証拠
はない。以下に、プロダルマブと自殺との関連性の
有無について、検討すべき点をポイント毎に解説し
たい。

まず、認識すべきポイントとして、前述した自殺
との関連性が示唆されたプロダルマブ治験では、
個々の症例において治験担当医は、プロダルマブと
自殺と関連性について、“因果関係なし”と判断し
ている。次のポイントとして、乾癬という疾患自体
が、自殺、うつ病、不安神経症のリスクを増加させ

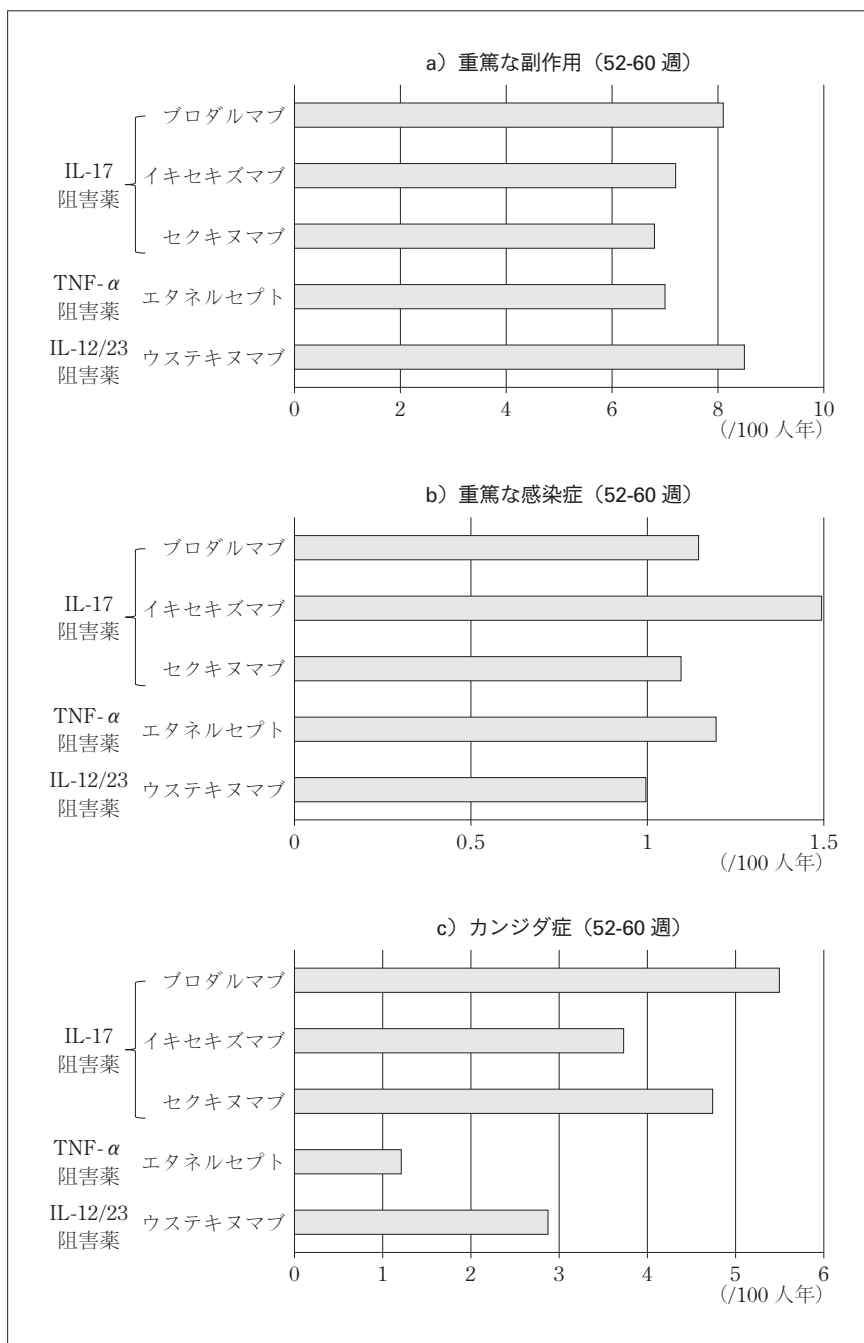


図7 IL-17阻害薬における安全性比較(第Ⅲ相試験)

表1 プロダルマブと自殺との関連性

	自殺念慮	自殺未遂	自殺
プロダルマブ	3/3180 (0.09%)	4/3180 (0.13%)	2/3180 (0.06%)
ウステキヌマブ	1/613 (0.16%)	1/613 (0.16%)	0/613 (0%)

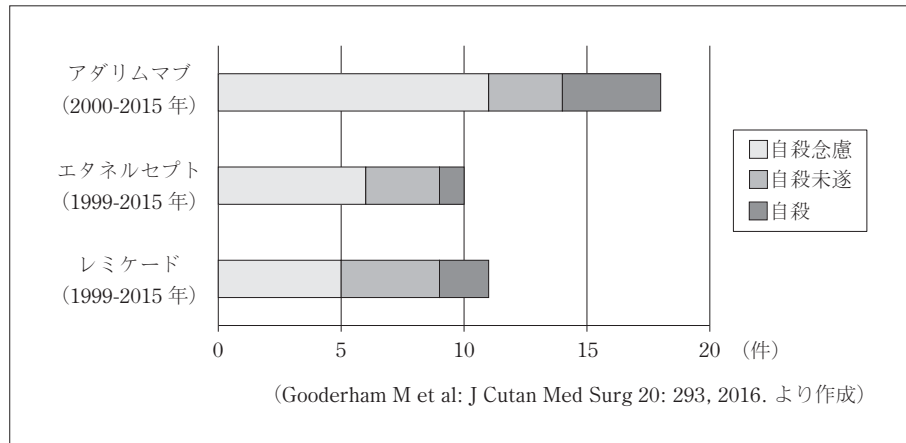


図8 精神疾患の除外基準を設けなかった場合の自殺の発生件数

ることがあげられる。乾癬における、うつ病の頻度は10～62%と報告され、さらに乾癬における自殺念慮の頻度も2.5～17%と報告されている¹²⁾。最近のヨーロッパの13カ国で行われた観察研究(外来患者への質問票による)では、乾癬626人、コントロール1,359人が対象とされたが、乾癬における自殺念慮の頻度は17%にのぼり、さらに乾癬は自殺念慮のリスクを1.94倍増加させることが示された¹³⁾。同じ試験で、うつ病は13.8%に認められ、乾癬はうつ病のリスクを3.02倍増加させると報告されている。また、軽症乾癬146,042人、重症乾癬3,956人、コントロール766,950人が対象とされた、イギリスにおける1987～2002年の医療記録を用いた解析では、自殺念慮の相対リスクは軽症乾癬で1.44、重症乾癬で1.55であり、うつ病の相対リスクは軽症乾癬で1.38、重症乾癬で1.72であった¹⁴⁾。さらに、乾癬401,703人、健常人1,174,612人を対象とした98の研究のメタ解析では、うつ病の相対リスクは1.57、抗うつ薬内服の相対リスクは4.24と報告されている¹⁵⁾。このように、乾癬では、重症度にかかわらず、自殺念慮やうつ病のリスクが増加することが明らかにされている。したがって、プロダルマブの治験中に生じた自殺については、プロダルマブの副作用ではなく、乾癬自体でうつ病や自殺が増加することによる現象である可能性が考えられる。

次に検討すべきポイントは、プロダルマブの治験に参加した患者集団の問題である。まず、米国では2008年以来、自殺発生率が急増しているという状況があり、プロダルマブの治験参加者の大部分

が、自殺のリスクが特に高い集団である中年の白人男性であったという点を勘案する必要がある¹⁶⁾。次に、プロダルマブの治験では、精神疾患を除外するための基準が設定されていなかった点も考慮が必要である。治験において、セクキヌマブ¹¹⁾は、「治験プロトコール遵守を阻害する、いかなる精神状態」を除外規定にあげており、イクセキズマブ¹⁷⁾も、「コントロールされていない精神神経疾患」や「自殺企図の既往、QIDS-SR16スコアが3点以上(自殺念慮)、自殺のリスクがある場合」を除外したのに対して、プロダルマブ⁹⁾は「本治験が、患者にとって有害となりうる医学的状态」のみを除外規定としていたため、明確に精神疾患が除外されておらず、そのためうつ病や自殺念慮など自殺を来す可能性のある状態が除外されず、自殺が多く生じた可能性が考えられる。つまり、プロダルマブの治験では、精神疾患の除外基準が設けられていなかったため、他の生物学的製剤の治験における自殺の頻度と比較することは不適切と考えられる。

同様に精神疾患を除外せずに、使用されたアダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブにおける市販後調査(イギリス)では、自殺念慮、自殺未遂、自殺が実際に発生している(図8)¹⁸⁾。したがって、精神疾患の除外基準を設けなければ、自殺は実際に発生することが示されている。

さらに、中枢神経系では、IL-17はむしろうつ病を発症・増悪させるという報告があることも考慮されるべきである¹⁹⁾。マウスのうつ病モデルでは、「学習性無力感」と呼ばれる現象によって、うつ状態を評価している。「学習性無力感」とは、長期に

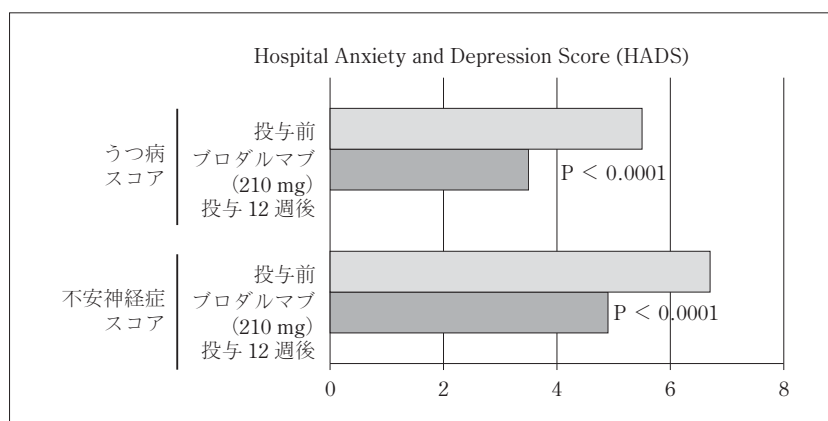


図9 プロダルマブによる、うつ病や不安神経症の改善

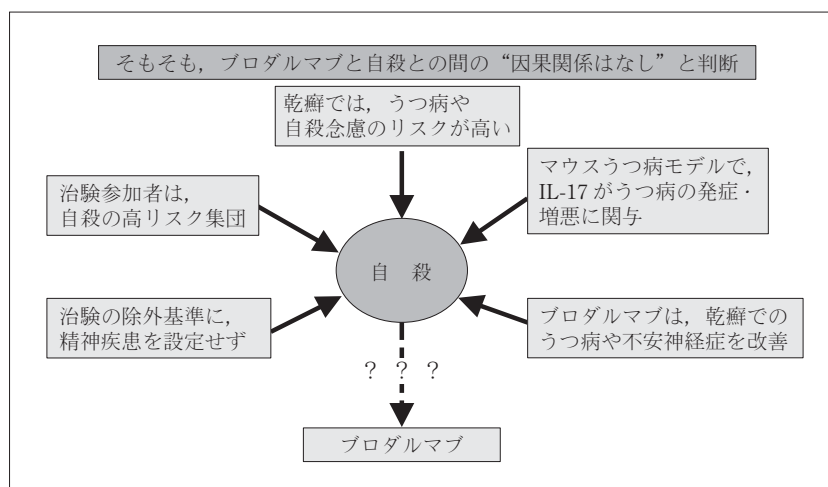


図10 プロダルマブと、自殺との関連性のまとめ

わたって、回避困難なストレス環境におかれた人や動物は、その状況から逃れようとする努力すら行わなくなるという現象あり、うつ病と類似した症状とされる。「学習性無力感」をマウスに誘導するためには、逃げられない、足への電気刺激で、まずストレスを与え、24時間後に、今度は逃げるができる電気刺激を与える。この時、30回の電気刺激のうち、15回以上回避しなければ、「学習性無力感」(＝うつ状態)があると判断される。このモデルを用いることによって、マウスでは、①うつ状態になると、脳内のTh17細胞が増加、②Th17細胞を静注すると、うつ状態になる、③Th17細胞を欠くマウスでは、うつ状態になりにくいということが明らかとなった。したがって、Th17細胞、つまりIL-17は、うつ状態を悪化させることが示された。この実験結果は、プロダルマブによってTh17細胞を抑制すれば、自殺が増えるのではなく、逆

に、うつ状態は改善することを意味している。

それでは、実際にプロダルマブは、うつ病や不安神経症を改善するのであろうか？ 中等症～重症乾癬に対する、プロダルマブの第Ⅲ相二重盲検、プラセボ比較試験(米国、カナダ、欧州)で、治療前後でのうつ病、不安神経症スコアの比較が行われた(図9)²⁰⁾。プロダルマブ投与によって、うつ病や不安神経症スコアが、投与前より有意に改善した。この事実は、プロダルマブが自殺と関連するかもしれないという可能性とは全く逆の結果である。この事実だけからも、プロダルマブが自殺と関連するという可能性は低いといわざるを得ない。逆に、プロダルマブはうつ病や不安神経症を改善することから、自殺のリスクをむしろ減少させる可能性が考えられる。

前述した検討すべきポイントを図10にまとめた。図10に示されるように、プロダルマブの治験

で生じた自殺については、プロダルマブ自体と関連しないような多数の因子が複雑に関連して発生していると理解される。したがって、現時点ではプロダルマブと自殺の関連性を示す証拠はないと結論づけられる。最近の報告でも、同様の結論が導き出されている¹⁸⁾。

文 献

- 1) Zheng Y, et al: Nature **445**: 648-51, 2007.
 - 2) Zaba LC, et al: J Exp Med **204**: 3183-94, 2007.
 - 3) Lowes MA, et al: PNAS **102**: 19057-62, 2005.
 - 4) Zaba LC, et al: J Allergy Clin Immunol **124**: 1022-10, 2009.
 - 5) Blauvelt A: Expert Opin Biol Ther **16**: 255-63, 2016.
 - 6) Ramirez-Carrozzi V, et al: Nat Immunol **12**: 1159-66, 2011.
 - 7) Johnston A, et al: J Immunol **190**: 2252-62, 2013.
 - 8) Russell CB, et al: J Immunol **192**: 3828-36, 2014.
 - 9) Lebwohl M, et al: N Engl J Med **373**: 1318-28, 2015.
 - 10) Gordon KB, et al: N Engl J Med in press 2016.
 - 11) Langley RG, et al: N Engl J Med **371**: 326-38, 2014.
 - 12) Reider E, et al: Int J Dermatol **51**: 12-26, 2012.
 - 13) Dalgard FJ, et al: J Invest Dermatol **135**: 984-91, 2015.
 - 14) Kurd SK, et al: Arch Dermatol **146**: 891-5, 2010.
 - 15) Dowlatshahi EA, et al: J Invest Dermatol **134**: 1542-51, 2014.
 - 16) Danesh MJ, et al: J Am Acad Dermatol **74**: 190-2, 2016.
 - 17) Griffiths CE, et al: Lancet **386**: 541-51, 2015.
 - 18) Gooderham M, et al: J Cutan Med Surg **20**: 293-303, 2016.
 - 19) Beurel E, et al: Biol Psychiatry **73**: 622-30, 2013.
 - 20) Papp KA, et al: Br J Dermatol, in press 2016.
-