
綜 説

尋常性乾癬の研究

武藤正彦

山口大学医学部皮膚科学講座 宇部市小串1144 (〒755-8505)

Key words : 乾癬, 病因, 治療

はじめに

乾癬の記載は、古くCelsus(B.C.25-A.D.45)までさかのぼることができるが、われわれが今日乾癬と呼ぶ疾患の概念の確立はHebra(1841年)による。乾癬の皮疹はときに自然消退することもあるが、ほとんど常に再発を繰り返し、その経過は年余にわたるため非常にやっかいな皮膚病である。

本邦での乾癬の有病率(Prevalence)は約0.1%と推定される。この数字は、1970年代初頭の本邦での有病率に比べると、約4倍ほど高くなっている。一方、欧米での有病率は2-3%と本邦に比べ10倍以上の高さである。

乾癬の発症は多因子遺伝病であり、数種類の遺伝子と環境要因が発症に寄与する。特に、生体の免疫応答能を支配する遺伝子群の個体差が乾癬の発症に深く関わっていると考えられている。

ここでは、乾癬の病因について何がどこまで明らかにされているのか、そして乾癬治療はどのような方向性を目指そうとしているのかについて論じたい。

乾癬の遺伝的背景

国内外において、乾癬の発症には家族集積性が認められている。図1には、著者らが収集した本邦における乾癬多発家系57家系を示す。また、双生児研究法を用いた解析でも、一卵性双生児間での発症一致率は二卵性双生児間でのそれに比べ有意に高い値を示した(71%vs22%)。

DNAマーカーを用いたこれまでの研究から、乾癬発症遺伝子の候補遺伝子として表1にあげたものが知られている。¹⁾

乾癬の疾患感受性の遺伝様式については、genetic heterogeneityを仮定しなければならず、単純な優性あるいは劣性遺伝モデルは適用されない。発症者の発症年齢分布からは、40歳をcut-off pointとして若年発症群と高年発症群の2群に分類しうる。この事実も、乾癬の発症が単一なメカニズムによるものではないことを支持する。本邦においては、経験的危険率を用いた計算から、(正常×正常)の両親の組み合わせから乾癬に罹った児を得る確率は1.18%と推定されている。

乾癬とHLA遺伝子領域

数あるDNAマーカーのうち、HLAは高度な多形

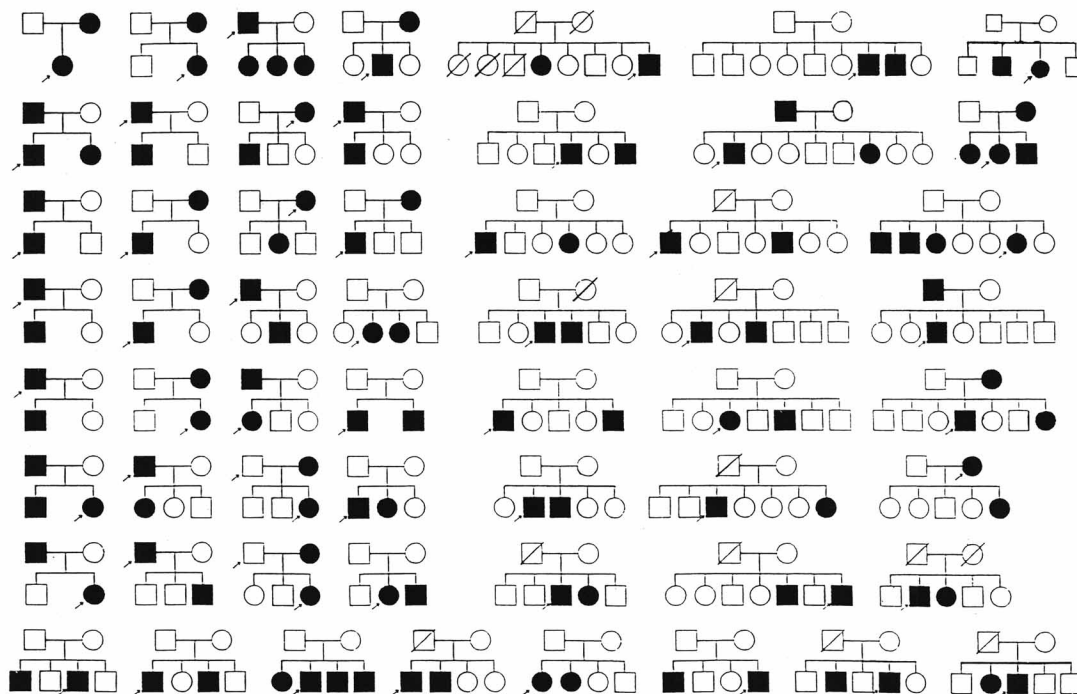


図1 尋常性乾癬多発家系.

表1. 尋常正乾癬発症候補遺伝子

Chromosome	Lod score	θ
6p[D6S291]	4.63	0.112
17q[D17S784]	5.33	0.04
4q[D4S1513]	3.03	0.08
Other candidate loci 2, 8, 16, 20		

表2. 乾癬と相関するHLAハプロタイプ

A1-B37-Cw6(Cw*0602)-DR10
B57-Cw6-DRB1*0707-DQB1*0303
B13-Cw6
B39-Cw7
Cw4
Cw*1202

性に富み抗原性の個体差を示す分子であると同時に、生体内での免疫応答に深く関与する分子であるため、早くから乾癬の研究対象になり得た。

これまでのところ、クラス I 分子である HLA-Cw6 (HLA-Cw*0602) が人種差を越えて乾癬と相関を示す HLA 分子であると広く認められている (表 2)。²⁾ また、HLA と同じ第 6 染色体短腕上に位置する TNF- α 遺伝子のプロモーター遺伝子にも変異 (TNF-238, 2(A at-238)) が報告されている。乾癬では TNF- α の分泌能が亢進しており、TNF- α 遺伝子変異との関係が注目される。

環境要因

乾癬の発症に寄与する環境要因としては、微小な外傷、細菌 (溶連菌および黄色ブドウ球菌)、HIV、心因的ストレスならびにリチウム製剤などの薬剤が候補にあげられる。アルコールや喫煙 (15-20 本/日以上) も増悪因子になりうる。乾癬と糖尿病との合併については意見が分かれるが、われわれのデータによれば、少なくとも高インスリン血症と乾癬との正の相関はある。乾癬が戦後増加してきたことを考えると、ハンバーグなどの高カロリー食品の過剰摂取も問題になるかもしれない。

乾癬の病態

乾癬の病態を要約すると、①表皮ケラチノサイトの分化異常を伴った過剰増殖、②T細胞を中心とした炎症細胞浸潤、③肥満細胞の関与した

angiogenesisの3点になる。³⁾ Pinkus & Mehreganは、乾癬特有の組織構築のあり方をsquirting papillaeと呼んでいる。

細胞レベルから眺めてみると、乾癬の発症は現在つぎのように考えられている。表皮の微小な外傷をきっかけにケラチノサイトがIL-1 α をはじめとする種々のサイトカインを次々と放出し、このことが傷害を受けたケラチノサイトを増殖させ、かつ、白血球の表皮内への遊走（Munro's microabscess形成）、真皮の血管内皮細胞の活性化を誘導し乾癬の病態が作りあげられていく。真皮の樹状細胞からのTNF- α やT細胞からのIFN- γ 放出によるケラチノサイトの活性化も同時進行しているかもしれない。

しかし、transgenic mouseをもってしても真の乾癬病変を再現できないこと、一方、骨髄移植により乾癬を移入しうること、シクロスポリンが乾癬に著効を示すことから、乾癬発症の主役はT細胞であると考えられるようになってきた。

T細胞と溶連菌

T細胞を活性化させる因子としては、微小な外傷の他に、血液抗体価の測定などの結果から溶連菌が有力候補にあげられる。つぎに、溶連菌のどの成分が抗原として重要なのが問題となるが、現在のところ細胞壁の主成分であるM蛋白についての研究が進んでいる。血清学的には現在80種類以上の異なったM蛋白の存在が知られている。M蛋白の抗原性を論じる場合、HLAクラスII分子拘束性を示す特異抗原として考えるか、あるいはHLAクラスII分子拘束性のないスーパー抗原として考えるかの2面性がある。乾癬性関節炎の場合は別として、尋常性乾癬の場合には現在のところスーパー抗原としての考えが有力である。⁴⁾ そして、M蛋白成分は生体成分であるサイトケラチンおよびビメンチンなどと抗原決定基を共有することが免疫組織化学的研究から明らかになった。すなわち、最初に、溶連菌に対し高い免疫応答が誘導されると、つぎには自己成分であるサイトケラチンやビメンチンなどに対しても免疫応答できるようになり、ここに持続的免疫応答が可能になる。T細胞は、そのレセプターとしてV β 3又はV β 13.1を用いているものが多い。病変部でのT細胞の動きをみると、乾癬の初期にはCD4⁺T

細胞優位であるが、時間がたつとCD8⁺T細胞優位の状態になっている。現在のところ、CD8⁺T細胞が表皮で増えることが乾癬の遷延化に重要ではないかと考えられている。T細胞が基底膜を越えて表皮内に入っていくためには表皮内の接着蛋白やプロテアーゼなどに異常が存在することが必須かもしれない。実際、サイトケラチンの発現異常（K6/16,17の発現）や、細胞接着分子の一つである β 1インテグリンの発現異常が報告されている。B細胞のFas依存性apoptosisに対する感受性の低下により溶連菌抗原特異的B細胞の活性化が誘導されている可能性も併せて検討しなければならない。

乾癬の病態を、単球、樹状細胞を中心に考える研究者もいる。これらの細胞からのIL-10の分泌低下に伴い、抑制がかからずケラチノサイトの過剰な増殖を誘導してしまうのではないかと考えられている。ランゲルハンス細胞は、HIV感染における主要なレセプターであるCD4を発現しており、HIVが実際に感染しうる。HIV感染者における乾癬の合併については、ランゲルハンス細胞がHIV感染により活性化され、NOを介してケラチノサイト内のcGMP濃度を上昇させ、乾癬を誘発している可能性がある。

好中球の表皮内への走入は、IL-8、Gro- α 、補体成分由来のアナフィラトキシン（C3aやC5a）によるが、発症に際し本質的要因ではないように思われる。溶連菌M蛋白抗体によりアナフィラトキシン産生は促進されることがわかっている。

ケラチノサイト由来のamphregulin(4q13-21に局在)やnerve growth factorもT細胞の活性化に関して注目されはじめた。

乾癬の新しい治療法

薬物療法としては従来からのメソトレキセート、エトレチナートに加えて、1990年代からはシクロスポリンが利用され、皮疹のコントロールがかなり良くなるようになってきた。しかし、より根本的治療法の開発を目ざした新しい免疫療法の臨床研究が現在、欧米で行なわれている（図2）。すでに述べたように、乾癬の発症のカギを握るのはT細胞と考えられていることから、T細胞を抑制することを目的として、その膜上のCD2分子に対するLFA-3(=CD58)/IgG fusion protein(LFA3-IgG)の点滴静注

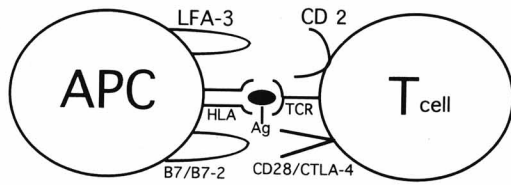


図2, 抗原提示細胞(APC)とT細胞との細胞間相互作用.

療法がある。⁵⁾すなわち、LFA-3の細胞外第1ドメインとヒトIgG1のFcフラグメントを融合させて作った115kDaのリコンビナントの糖蛋白を用いて、T細胞上のCD2分子と抗原提示細胞上の本来のLFA-3分子との結合を阻害することによりT細胞の機能を抑制しようとするものである。0.005mg~0.075mg/kgの濃度で投与される。投与後のPASIスコア(病巣の拡がりを表す数字)は、投与前のそれに比べ半分以下に減少するという。投与を受けた乾癬患者の末梢血中の細胞を24時間にわたり追跡してみると、CD4-CD45ROとCD8-CD45ROのフェノタイプを有するmemory T細胞の減少が目立ってみられた。CD4分子に対するモノクローナル抗体による治療は、当初期待された程の臨床効果は得られなかった。

ミシガン大学のJ.J.Voorheesらは、抗原提示細胞上のB7/B7-2分子の機能をCTLA-4 immunoglobulinの静脈内投与により抑制する方法を開発した。約9週間の投与で乾癬皮疹は略消褪したと報告している。しかしながら、いずれの治療にても投与中止するとしばらく経ってから皮疹が再発してくる点が問題である。このことは、Angiogenesis inhibitor(AE-941)の開発についても同じことがいえる。

わが皮膚科学教室における乾癬研究の指針

皮膚病を皮膚病たらしめている要因のひとつとして、角層機能に異常が存在するからに違いないと考えるのは自然であろう。実際、乾癬では、角層間の物質のひとつであるセラミド(ceramide)に量的、質的な異常があることが報告されている。⁶⁾また、セラミドの構成要素であるリノール酸に注目すると、その負荷・除去食を用いた臨床研究の結果から、リノール酸の血中レベルは常に低く抑えられていることが分かった。⁷⁾さらに、セラミドは脂質代謝に関与するだけでなく、NF- κ Bなどの転写因子の働き

にも影響を与え免疫反応にも関与しうることが次第に明らかにされつつある。現在、われわれの研究室では、乾癬患者由来のMonocyte系の細胞株を樹立し⁸⁾、C2-ceramideやFas依存性のapoptosisの反応性を検討し、明らかにapoptosis誘導能が低下していることを最近見出した(永井ら、未発表)。乾癬由来の皮膚が過剰に増殖しているということは、裏をかえせばapoptosisに対する感受性が低下しているためかもしれない。そのapoptosis抑制の細胞内でのメカニズムの解明が今後の検討課題である。

乾癬の発症に際し、真の原因遺伝子が何であるのか現在のところ不明である。HLA-Cw6が乾癬と関連することは広く認められているが、乾癬患者の全員がこの遺伝子を有しているわけではない。また、HLA-Cw6遺伝子自体にmutationも起こっていない。HLA-B,HLA-CあるいはTNF- α 遺伝子の近くに真の原因遺伝子が存在する可能性も十分ある。全国から集めた多発家系を用いて乾癬発症遺伝子に関わる連鎖解析を時間をかけても行なっていくことがやはり重要であると考えている。真の発症遺伝子が同定されて初めて乾癬の遺伝子治療への道が拓かれることになるであろう。

乾癬は多因子疾患であることを考えると、「乾癬体質」が明らかにされた場合、環境要因の側をコントロールすることによりその発症を抑制することも可能であろう。その一環として、臨床栄養学的立場から患者の食行動について検討を行ない、健康人の段階から乾癬の発症を予防するというシステムを確立することにも力を注ぎたい。

おわりに

多因子疾患である乾癬発症の分子機構ならびに、その新しい治療法について述べた。1998年9月、ミラノで開催された第7回国際乾癬シンポジウムでは、T細胞に関する発表が目立ったが、T細胞の制御だけでは乾癬を完全治癒させ得ないことも多くの研究者が改めて感じた。乾癬の対症療法は先人の努力によりかなりの程度のものが確立されていることを考えると、やはり、乾癬の病態の全容解明が当面のテーマであるように思える。

文 献

- 1) Nair RP, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci. (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan.
Hum Mol Genet 1997 ; **6** : 1349-1356
- 2) 武藤正彦. 乾癬の研究の新しい展開. 皮膚病診療 1998 ; **20** : 398-401
- 3) Tagami H, et al. Overview of immunology. In : Roenigk HH, Maibach HI, eds. *Psoriasis*. 3rd ed. Marcel Dekker, New York, 1998, p191-208
- 4) Muto M, et al. Significance of antibodies to streptococcal M protein in psoriatic arthritis and their association with HLA-A * 0207.
Tissue Antigens 1996 ; **48** : 645-650
- 5) Krueger GG, et al. Targeting CD2 for immunotherapy : Results of phase 1b/2a dose-escalation trials with a LFA-3/IgG Fc fusion protein in moderate to severe plaque psoriasis. In : Abstracts of 7th *International Psoriasis Symposium*. 1998 p88
- 6) 永井浩. 低リノール酸血症乾癬患者組織中脂肪酸組成に関する研究.
山口医学 1997 ; **46** : 85-94
- 7) 高田一郎. 乾癬患者血清リノール酸の低下の特異性に関する検討.
日皮会誌 1994 ; **104** : 1151-1156
- 8) Hamamoto Y, et al. Establishment and characterization of a novel human promonocytic cell line from peripheral blood of a patient with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1996 ; **288** : 225-229

Gene Clustering and Environmental Factors Linked to Susceptibility to Psoriasis Vulgaris

Masahiko MUTO

Department of Dermatology,

Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

Psoriasis vulgaris is a systemic and genetic disease including cellular immune responses and metabolic disorders of glucose, lipids, and calorie intake. The purpose of the present review is to identify gene clustering including HLA class I genes and environmental modifiers necessary for the development of psoriasis.

Regarding genetic analysis, the antigen frequency of HLA-Cw6 (Cw*0602) was increased in psoriasis vulgaris. With respect to metabolism, hyperinsulinemia without diabetes mellitus and low serum level of linoleic acid were associated with the disease.

Immunologically, streptococcal M protein, which shares epitopes with the skin and synovium, was probably involved as superantigen but not specific antigen.

T cell and monocyte play a crucial role for the development of psoriasis vulgaris, based on the facts that psoriasis can be transferred by bone marrow transplantation and that CTLA-4 immunoglobulin diminished functions of monocytes obtained from psoriatics, leading to improvement of psoriasis eruption. The results including us indicate that HLA-linked as well as novel unlinked loci (17q, 4q, 16q, and 20p) contribute significantly to psoriasis susceptibility.