

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2015年1月29日放送

「第113回日本皮膚科学会総会⑪ マルホ賞受賞記念講演会

乾癬表皮細胞における情報伝達系の異常と

リモデリングに基づく組織構築変化の研究」

廣仁会・札幌乾癬研究所  
所長 飯塚 一

## はじめに

本日は乾癬表皮細胞における情報伝達系の異常とリモデリングに基づく組織構築変化について話をさせていただきます。なお、これは、第4回マルホ賞の受賞記念講演に基づくものです。

御承知のように、近年の乾癬の病態論は、生物学的製剤の劇的な有効性ともあいまって、免疫系の疾患としての位置づけが定まったかのように見えます。しかしながら、その病態における表皮細胞の関与も、極めて重要であり、決して無視すべきものではありません。そもそも、乾癬の病態表現において、表皮が圧倒的に大きな位置を占めていることは、その病理組織像をみれば明らかです。

## 乾癬表皮における情報伝達系の異常

そこでまず、乾癬表皮における情報伝達系の異常から御説明いたします。歴史的には、この異常は、ミシガン大学の Voorhees による cyclic AMP 学説として提示されました。Voorhees の説は、乾癬表皮では cyclic AMP が低下しており、この低下が、表皮細胞増殖とグリコーゲンの蓄積に関与するというものだったのですが、Halprin そして Adachi Kenji 教授らのいわゆるマイアミ学派により、cyclic AMP の低下自体は否定され、むしろ乾癬表皮における  $\beta$  adrenergic adenylate cyclase、これは cyclic AMP を作る酵素ですが、その反応性の低下こそが、本質的な異常であることが証明されました。この過程で、決定的なデー

タを出したのが、当時、マイアミ大学にいた阪大の吉川邦彦名誉教授でした。これは、その後の多くの追試に耐え、現在も、乾癬における細胞内情報伝達系の異常のプロトタイプとして、不朽の業績となっています (図1)。

私どもは、この低下した  $\beta$  adrenergic adenylate cyclase の反応性、以下  $\beta$  adrenergic response といいますが、これがグルココルチコイドにより回復することを見出し、さらにこの現象が  $\beta$  adrenergic 受容体の増加によるものであることを証明いたしました (図2)。つまり乾癬の治療薬であるグルココルチコイドの作用の一端が、このような形で解明されたわけです。また、乾癬でみられる  $\beta$  adrenergic response の低下が、protein kinase C を介する  $\beta$  adrenergic 受容体と、酵素本体の、中間に介在する G タンパク質の間の uncoupling によるものであることも証明いたしました。

では、乾癬でみられる、この  $\beta$  adrenergic response の低下の意味する

ものはなんでしょうか。  $\beta$  adrenergic response はエピネフリン、ノルエピネフリンといった交感神経系の mediator により作動し、したがって、日中、優位なわけですが、興味深いことに、正常表皮には、細胞分裂の日内変動があり、副交感神経系が優位になる夜間に、細胞分裂のピークがくることが知られています。日中は交感神経系が優位なため、  $\beta$  adrenergic response に基づく cyclic AMP の上昇が生じ、細胞分裂が抑制されているわけです。ところが、  $\beta$  response の低下のみられる乾癬表皮では、この細胞分裂の日内変動は消滅しており、正常の 30 倍もの増殖亢進がみられます。さらに cyclic AMP は、もともとグリコーゲンを分解する解糖系の制御因子として発見されたわけですが、  $\beta$  response の低下のある乾癬表皮では、グリコーゲンの蓄積がみられることも知られています。これは乾癬表皮における  $\beta$  adrenergic response の低下で、いずれも説明可能な現象であり、乾癬の病態をうまく説明する所見になっています。

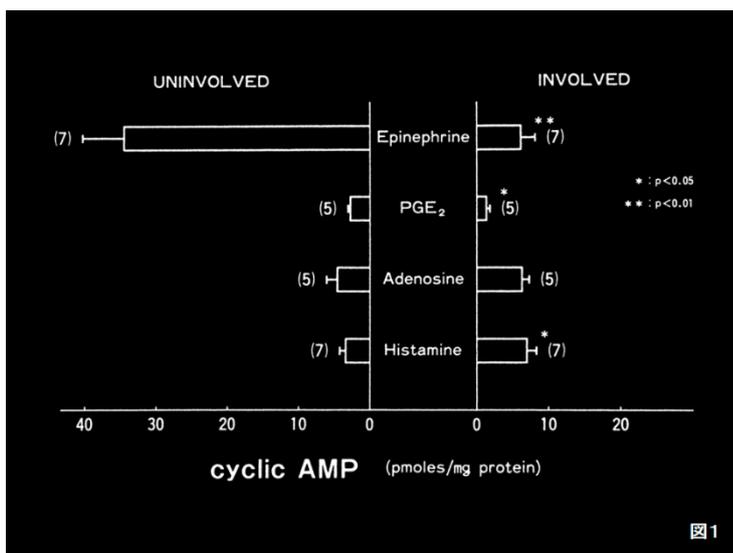


図1

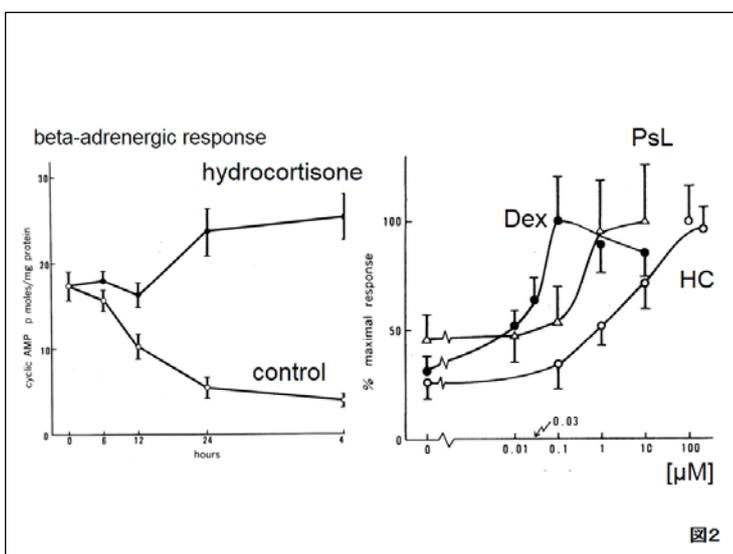


図2

## 乾癬表皮でみられる増殖亢進と創傷治癒

次に、乾癬表皮でみられる増殖亢進ですが、これは、ある意味で、驚くべき作業といえます。たとえば、酵素反応で 30 倍の増強というのは、よくありますが、細胞の作業で 30 倍というのは滅多にありません。ところが、実は乾癬以外でも正常の 30 倍という増殖亢進が、生理的に存在しており、これが実は創傷治癒表皮の振る舞いなのです。乾癬は、創傷面がないにもかかわらず、あたかも創傷表皮のように、急速な細胞分裂と角化が起こっている状態であるということもできます。表皮は体表を覆い、外界の様々な物理的・化学的・生物学的刺激から内部を保護している組織ですが、表皮の最大の emergency は表皮そのものの欠損にほかなりません。その緊急事態に備えて、表皮は潜在的に増殖亢進と急速な角化を引き起こすポテンシャルを有しており、それが、創傷治癒表皮として表現されているわけです。

さて、以前から、創傷治癒、そして乾癬表皮において protein kinase C の関与が想定されておりました。先ほど  $\beta$  adrenergic response の低下が uncoupling によるものであることを説明いたしましたが、この uncoupling は、表皮を protein kinase C の活性化因子である TPA (tetradecanoyl phorbol acetate) で処理しても起こすことができます。さらに興味深いことに、TPA 処理表皮は、創傷治癒、そして乾癬表皮ときわめてよく似た表現型を示すこともわかっています (図 3)。たとえば、乾癬表皮

marker	normal	psoriasis	wound/TPA
K1, K10	high	low	reduced*
K6, K16	absent	present	present
filaggrin	present	absent	absent*
involucrin	present	high	high
TGase1	present	high	high
$\beta$ -Response	high	low	reduced
PLC	low	high	high
PLA2	low	high	high
Cu,Zn-SOD	high	low	reduced
ODC	low	high	high
TGF- $\alpha$	low	high	high
glycogen	absent	present	present

飯塚 一: 現代皮膚科学大系 1990 図3

では cornified cell envelope の材料である involucrin の発現増強がみられますが、これは、TPA により引き起こされ、protein kinase C 依存性であることを、私どもは証明し、角化の優先順位という概念を提唱いたしました。これによると、involucrin は優先順位が高いタンパクであり、ケラトヒアリン顆粒の主成分である profilaggrin は優先順位が低いタンパクとみなされます。profilaggrin は、乾癬では、実はぎりぎり、その発現が間に合っていない、言い換えると、もう少しだけ時間の余裕があれば、急速に追いつき発現することができる角化関連タンパクということになります。

## 乾癬の特徴的な組織構築—リモデリング

次に、組織構築について述べます。御承知のように、乾癬では増殖亢進に伴い、特徴的な表皮真皮嵌合像が現れてきます。私どもは、増殖亢進だけで、乾癬の特徴的な組織構築が引き起こされることを示し、それをリモデリングと名付けました (図 4)。リモデリングの具体的な計算は、ここでは説明しませんが、乾癬表皮の特徴的な褶曲構造は、本来、表皮細胞

の生成が増殖プールという面でおこなわれるのに対し、細胞の移動が、細胞の積み重なった立体でおこることに起因しており、2次元構造と3次元構造の両者の変動の両立という制約のもとに、自然にできあがった秩序とみなすことができます。このリモデリングは、乾癬における真皮乳頭が、六方格子配列を近似的に示し、さらに乾癬表皮を顆粒層の有無で分けることで解くことができ、現実の乾癬組織が、リモデリングによる理論値とよく合致することも示されています。

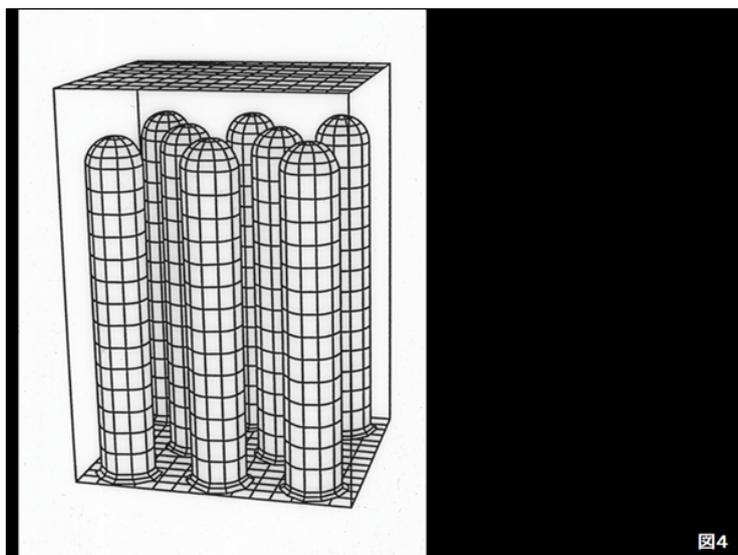


図4

また計算により、顆粒層プラスの乾癬表皮はマイナスの表皮と比べ、約 1.3 倍の表皮交代時間を有し、これを使って、乾癬表皮は、先ほど言った優先順位の低い **profilaggrin** を、言い換えると、ケラトヒアリン顆粒の発現を間に合わせ、顆粒層プラスの乾癬が出現するというわけです。乾癬を治療すると、急速に顆粒層が現れてくるのはこのためです。

乾癬表皮は強い増殖亢進のもとに真皮乳頭の規則性を持った六方格子配列をうみだし、それがリモデリングの原理になっています。真皮乳頭の血管が表皮に近接して存在し、その結果、厚い鱗屑をはがすと、点状出血がみられる **Auspitz** 現象もリモデリングから説明可能な現象といえます。

### おわりに

乾癬表皮の挙動は、創傷治癒表皮の挙動にきわめて類似しています。乾癬表皮は、創傷面がないにもかかわらず、創傷治癒表皮としての挙動を示し、その結果、自然に特徴的な組織構築が形成されています。 **$\beta$  adrenergic response** の低下も、増殖亢進の妨げになる **cyclic AMP** の産生を少しでも抑えようという表現にほかならず、その意味では、乾癬表皮は、極めて合目的な振る舞いをしています。乾癬表皮のこのような理解は、生物製剤を含め、治療が大きく変わりつつあるこの疾患が、決して免疫学的な側面からのみ理解すべき単純な病気ではないことを示している特徴的な所見と考えられます (図5)。

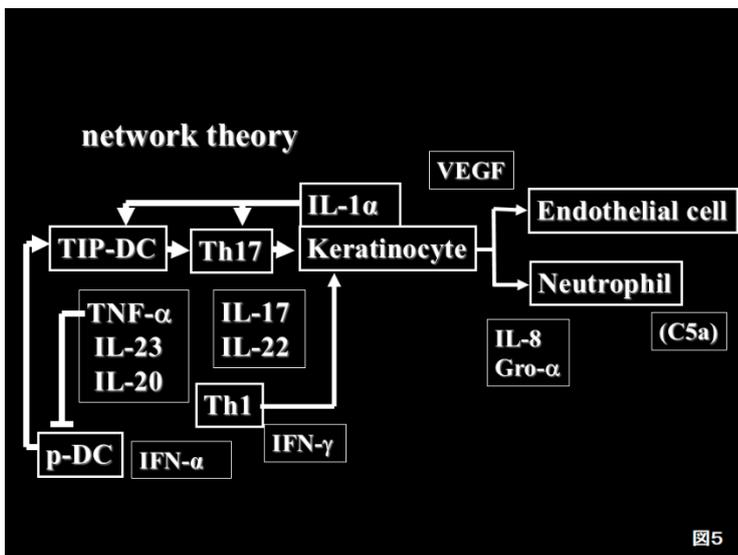


図5

## 図の説明

- 図 1 : 乾癬皮膚疹部では  $\beta$  adrenergic adenylate cyclase の反応性の低下がみられる。
- 図 2 : グルココルチコイドは  $\beta$  adrenergic response を増強する。HC: hydrocortisone, Psl: predonisolone, Dex: dexamethasone
- 図 3 : 乾癬表皮と創傷ないし TPA 処理表皮は極めて類似する。
- 図 4 : リモデリングに基づく乾癬組織構築
- 図 5 : 現在の乾癬病態の概念図: ネットワークと称されるように、表皮細胞は、決して免疫担当細胞の下流に位置するわけではない。

## 文献

- Iizuka H et al: J Invest Dermatol 70: 250-3, 1978
- Iizuka H et al: Br J Dermatol 102: 703-9, 1980
- Iizuka H & Ohkawara A: J Invest Dermatol 80: 524-8, 1983
- Iizuka H et al: J Invest Dermatol 108: 806-10, 1997
- Iizuka H: Adv Psor Inflamm Skin Dis 2: 126-32, 2011