

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

2017年3月23日放送

「第31回日本乾癬学会 ② 教育講演3

乾癬病態と肥満：高脂肪食と皮膚血管周囲脂肪組織の観点から」

京都大学大学院 皮膚科
講師 本田 哲也

はじめに

今日は、「乾癬病態と肥満：高脂肪食と血管周囲脂肪組織の観点から」というタイトルで、お話をさせていただきます。

慢性炎症性皮膚疾患である乾癬の病態についての理解は、近年飛躍的に進歩しました。例えば、TNF- α 、IL-23、IL-17といったサイトカインが、乾癬発症に中心的役割を果たすこと、関節炎症を、従来考えられていた頻度に比べ高率に合併していること、また乾癬は心血管障害など、全身性の炎症を伴う疾患であることなどが次々と明らかとなり、その病態理解や疾患概念が従来と比べて劇的に変化しました。さらに乾癬は、その重症度や発症率が肥満と相関することが多数報告されており、その両者をつなぐメカニズムが、乾癬病態理解や、その今後の治療戦略を考える上で、大きく注目を集めています。

本日は、乾癬病態と肥満がどのように関連しているのか、そのメカニズムについて、特に高脂肪食の観点から、我々の研究を含めた最新の研究状況を紹介したいと思います。

乾癬と肥満

乾癬と肥満の関連性が注目されて久しいですが、一体いつごろからこの関連が指摘されてきたのでしょうか。文献をたどっていくと、1986年にはすでに、乾癬と肥満の関連

についての論文が、報告されています。その論文では、スウェーデンにおける約16万人の一般人における解析を行っており、女性の乾癬患者において肥満が有意に関連していると報告しています。また、1995年のドイツからの論文でも、約4万人の乾癬患者の解析から、肥満、糖尿病、心血管障害が乾癬患者で有意に高いことが報告されています。文献をさらにたどると、1949年に、飢餓状態において乾癬が改善する、という報告が存在しております。

このように、肥満や何らかの栄養状態が、乾癬と関連する可能性は、古くから指摘されておりました。しかし、乾癬と肥満が、病態としてどのように関連しているか、その解析は十分には進んでおりませんでした。

しかし、1990年代後半から、「メタボリックシンドローム」の概念が広まるようになってから、乾癬と肥満の研究は再び大きく脚光を浴びることになりました。メタボリックシンドロームでは、肥満により脂肪組織に慢性炎症が生じ、それが糖尿病や動脈硬化など、多臓器疾患の発症に影響を及ぼすと考えられています。このような肥満と炎症の関連が広く認識されるようになるにつれ、日本においても、乾癬と肥満の関連に対する臨床的データが報告されるようになりました。また、従来モデル動物作成が困難であった乾癬ですが、近年になり、簡易に誘導可能なマウスモデルが開発されました。このモデルマウスを使った研究から、肥満と乾癬病態をつなぐメカニズムは、新発見が続々と現れております。ここからは、それらの最新の研究について、紹介したいと思います。

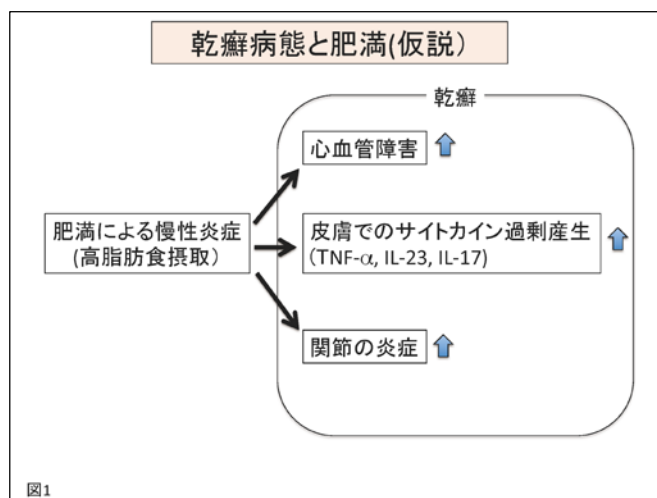


図1

肥満による乾癬悪化メカニズムの解析

まず、マウス乾癬モデル、肥満モデルについて説明します。乾癬モデルとして現在、イミキモド誘発マウス乾癬モデルが、汎用されております。イミキモドは、Toll-like receptor 7という、自然免疫に重要な受容体の作動薬です。イミキモド含有クリームを、マウス皮膚に連日外用すると、乾癬に極めて類似した皮膚炎を誘発できることが2009年に報告されました。肥満モデルとしては、高脂肪食摂取によるモデルが代表的です。高脂肪食を約2ヶ月間摂取させる



図2

と、マウスは通常の約 1.5 倍程度の重量になります(図)。金丸らは、高脂肪食誘導性肥満マウスに乾癬様皮膚炎を誘発し、その炎症程度の変化について、検討しております。その報告によると、高脂肪食摂取マウスでは、乾癬様皮膚炎誘発時の表皮の肥厚が、通常マウスに比べ有意に上昇していること、炎症部皮膚において、乾癬発症に重要なサイトカインである IL-17 や、表皮肥厚に重要と考えられている IL-22 といったサイトカインが有意に高いことが示されました。すなわち、高脂肪食摂取による肥満は、乾癬の増悪因子となる可能性が示唆されました。この研究ではさらに、高脂肪食中の飽和脂肪酸の影響についても検討しています。高脂肪食には、パルミチン酸やステアリン酸といった飽和脂肪酸が豊富に含まれております。そして、ケラチノサイトをパルミチン酸で刺激すると、REG3A と呼ばれる、ケラチノサイトの増殖調節因子が誘導されることがわかりました。すなわち、肥満の原因となる高脂肪食中の脂肪酸が、乾癬の病態を直接的に促進している可能性が示唆されました。

高脂肪食はさらに、Th17 細胞分化においても促進的作用を及ぼしている可能性が報告されております。Th17 細胞は、乾癬において主要な IL-17 産生細胞と考えられております。遠藤らの研究では、高脂肪食誘導性肥満マウスでは、Th17 細胞の分化が亢進し、より多くの Th17 産生細胞が存在すると報告されました。さらに詳細な解析の結果、高脂肪食中の脂肪酸が、ACC1 と呼ばれる脂肪酸代謝酵素の発現を、CD4T 細胞において誘導すること、そして、脂肪酸代謝の促進により、Th17 細胞分化に必須である Ror- γ T の機能が増強され、Th17 細胞分化が促進されると報告されました。さらにヒトにおいても、肥満群において、CD4T 細胞における ACC1 発現や血中の Th17 細胞数が、非肥満群に比べて有意に上昇していたと報告されております。すなわち、人においてもマウスと同様のメカニズムが働いて、高脂肪食が Th17 細胞分化を促進し、乾癬病態に寄与している可能性が示唆されます。

我々も、高脂肪食誘導性肥満マウスを用いて、乾癬病態における高脂肪食の影響を検討いたしました。過去の報告と同様に、高脂肪食誘導性肥満マウスでは、乾癬様皮膚炎が増悪することが確認されました。興味深いことに、高脂肪食誘導性肥満マウスでは、 γ δ (ガンマデルタ) T 細胞の数が著明に増加しておりました。この細胞集団は、マウス乾癬モデルにおいて、IL-17 を産生する主要な細胞です。したがって現在、高脂肪食摂取による乾癬様皮膚炎の増悪は、 γ δ T 細胞の誘導がその一因と推測しております。なぜ高脂肪食摂取において γ δ T 細胞数が増加するのか、そのメカニズムは現在のところ

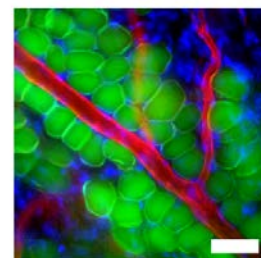
る不明ではありますが、我々は血管周囲脂肪組織がそこに関与している可能性を考えています。血管周囲脂肪組織とは、その名の通り、血管周囲に存在する脂肪組織であり、皮下脂肪組織、内臓脂肪組織、と区別されて考えられております(ref review, egawa)。皮膚も含め、様々な臓器に存在する脂肪組織です。血管周囲脂肪組織は、これまでのところ主に循環器領域で研究が進んでおり、血管の収縮能やサイトカイン産生能に関与していることで注目されております。先に述べた様に、メタボリックシンドロームでは脂肪組織の慢性炎症が全身性炎症に関与すると考えられておりますが、脂肪組織のなかでも内臓脂肪組織がその主要な炎症部位と一般に考えられてきました。しかし、血管周囲脂肪組織は皮膚に存在する脂肪組織であり、高脂肪食摂取によるその機能変化が、皮膚炎症に影響を及ぼす可能性は高いのではないかと、我々は考えております。現在、その詳細な機能について検討を進めているところです。

この他にも、高脂肪食摂取により、インフラマソームと呼ばれる炎症誘導因子がケラチノサイトで増強して乾癬の炎症増強を引き起こすこと、アディポネクチンと呼ばれる、脂肪組織由来サイトカインが、IL-17産生を抑制して抗炎症作用を果たしていることなど、高脂肪食摂取や肥満と乾癬病態との関連メカニズムについては、続々と新知見が得られてきております。

おわりに

本日は、主に高脂肪食の観点から、肥満と乾癬病態との関連についての最近の研究を紹介いたしました。これらの研究からは、肥満それ自体よりも、肥満を誘導する食事内容、すなわち高脂肪食が、乾癬の増悪因子として作用している可能性が強く示唆されます。高脂肪食中のどのような因子が炎症増悪に関与しているのか、各種脂肪組織が高脂肪食摂取によりどのような機能変化を生じているのかなど、未だ不明な点は多く残されております。これらの点について今後さらに研究が発展し、「食」の視点からの、新たな乾癬病態コントロール戦略が期待されます。

皮膚の血管周囲脂肪組織の例



緑:脂肪細胞
赤:血管
青:細胞核

図3

高脂肪食摂取が乾癬病態に及ぼす可能性

- ・Th17細胞分化の亢進
- ・ケラチノサイトのインフラマソーム活性化亢進
- ・ケラチノサイトにおけるIL-17/22シグナルの増強
- ・脂肪組織の慢性炎症誘導

図4