

乾癬の原因が表皮中の物質にあることを解明

—新しい治療の標的は皮膚の表面にある—

概要

乾癬（かんせん）は世界中の人口の約 3%をおかす慢性の皮膚疾患です。免疫のはたらきを抑える抗体を、繰り返し、永続的に注射する治療が効果を上げていますが、患者 1 人あたりの年間の治療費が 200～600 万円にのぼることと、使っているうちに 2～3 割の患者で効かなくなることもあることから、安くて安全なあたらしい治療が求められています。

京都大学大学院医学研究科皮膚科学（椛島健治教授）の松本玲子 博士過程学生（研究当時）、大日輝記 同講師らの研究グループは、皮膚の表面の表皮（ひょうひ）という部分に TRAF6 という物質のないマウスは乾癬にみられるような免疫のはたらきがおこらず、乾癬をまったく発症しないことを発見し、皮膚の表面の細胞にある物質が乾癬の発症や持続に必須であることをつきとめました。このことから、皮膚には免疫を調節するはたらきがあり、このはたらきの異常を治すことが、あたらしい治療につながる可能性が示されました。現在、大日講師らはあたらしい治療薬の開発にとりくんでいます。

本研究成果は、2018 年 8 月 9 日に米国の国際医学誌「JCI インサイト」のオンライン版に掲載されました。



乾癬を発症したマウスの耳



TRAF6が皮膚の表面の細胞にないマウスの耳

1. 背景

乾癬は、全身のあちこちの皮膚が赤くなって平たく盛り上がり、表面に銀白色の乾いた角質が分厚く積み重なってポロポロとはがれ落ちる慢性の皮膚疾患です。本邦の有病率は0.2~0.5%、欧米の有病率はさらにその5~10倍にのぼります。患者数が非常に多く、その症状は人生の質を著しく損ねるものです。

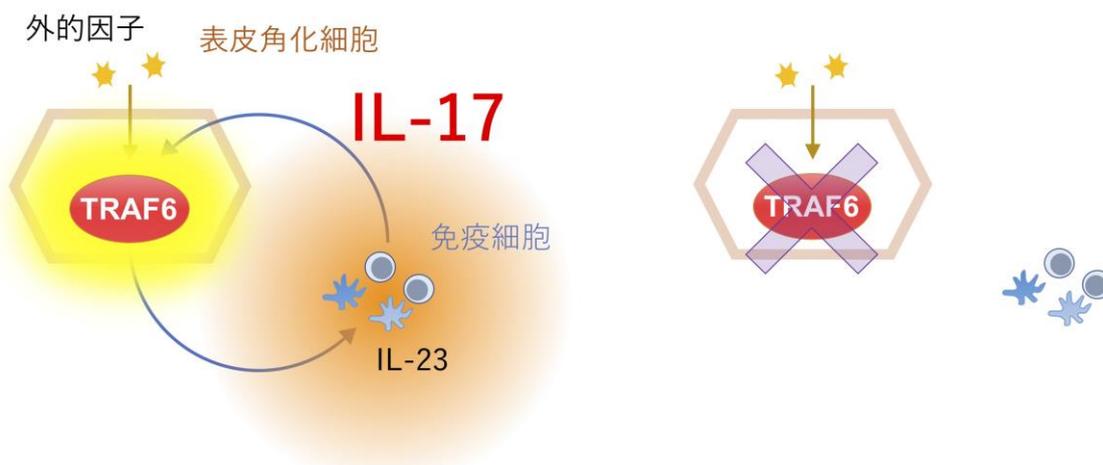
近年、抗TNF α 抗体を初めとする各種の抗体医薬による治療が効果を上げています。しかしながら、患者1人当たり年間200~600万円もの高価な薬剤を永続的に投与し続けなければならない点、高分子に対して抗体が出現するため、数年以内に効かなくなる二次無効が20~30%にのぼることもある点が、臨床的にも社会的にも最大の課題です。さらに、乾癬治療の領域では抗体医薬自体がすでに飽和状態にあり、有効かつ安全で安価な新薬が依然として求められ続けています。

乾癬では、免疫の異常なはたらきが皮膚の最外層である表皮に作用し、活性化した表皮がさらに免疫の異常なはたらきを促進する、という悪循環の持続が本態であると考えられていますが、その決定的な証拠はありませんでした。大日講師らは、表皮にこの悪循環を支配する物質があると仮説を立てて、以下の研究に取り組みました。

2. 研究手法・成果

乾癬でおこる免疫の異常の性質から、表皮でこの悪循環を支配する物質はTRAF6という細胞内シグナル伝達物質と考えました。そこで、表皮でこのTRAF6を欠損する動物に、実験的に乾癬の発症の誘導を試みました。その結果、野生型のマウスでは乾癬に特徴的な免疫の異常な活性化がおこり乾癬を発症したのに対して、表皮でTRAF6を欠損するマウスでは、乾癬に特徴的な免疫の異常な活性化がおこらず、乾癬をまったく発症しませんでした。さらにこのマウスに、IL-23というサイトカイン^注を皮膚に注射することで乾癬に特徴的な免疫の異常を直接誘導しても、表皮の活性化がおこらず、やはり乾癬の発症は抑制されました。

以上の研究成果から、表皮のはたらきが、乾癬にみられる免疫の異常な活性化に必須の役割をもつこと、表皮のTRAF6が乾癬の発症にも、また異常な免疫の活性化の悪循環による乾癬の持続にも必須の物質であることを見出しました。



表皮と免疫細胞の間にインターロイキン17 (IL-17) による炎症のサイクルがおこり、乾癬の病態をかたちづくる。

表皮にTRAF6がないと乾癬がおこらない。

3. 波及効果、今後の予定

この研究成果から、①免疫の異常により産生される物質ではなく、その上流で免疫を調節する皮膚のはたらきがあたらしい治療の標的となりうること、②TRAF6 が、抗体医薬にかわる新しい治療の標的となり、抗体医薬による治療のさまざまな課題を解決する可能性があることが示されました。

現在、大日講師らは、京都大学の研究者および国内の製薬会社との共同研究で、TRAF6 を標的とする新しい治療薬の開発にとりこんでいます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究費の一部は日本学術振興会科学研究費（基盤 S「皮膚を場とする外的刺激に対する生体応答機構の包括的解明」、研究代表者・椛島健治、京都大学）によりまかなわれました。

<用語解説>

サイトカイン：リンパ球などの各種の細胞が活性化したときに細胞外に分泌する免疫調節因子。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Epithelial TRAF6 Drives IL-17-Mediated Psoriatic Inflammation

（表皮の TRAF6 が IL-17 による乾癬型炎症をひきおこす）

著者： Reiko Matsumoto, Teruki Dainichi, Soken Tsuchiya, Takashi Nomura, Akihiko Kitoh, Matthew S. Hayden, Ken J. Ishii, Mayuri Tanaka, Tetsuya Honda, Gyohei Egawa, Atsushi Otsuka, Saeko Nakajima, Kenji Sakurai, Yuri Nakano, Takashi Kobayashi, Yukihiko Sugimoto, and Kenji Kabashima

掲載誌： JCI Insight DOI : 10.1172/jci.insight.121175