



乾癬の病態

M1: 乾癬の病態

項目

- 乾癬の病態 概要
- 乾癬発症の要因および背景
 - 疾患のトリガー
 - 遺伝的背景
- 疾患の進行と維持
- 乾癬性関節炎
- 膿疱性乾癬

乾癬の病態 概要

乾癬の臨床

- 境界明瞭な紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑を認める局面型乾癬 (plaque psoriasis) の皮疹は、被髪頭部、肘頭、膝蓋、臀部、下腿伸側、背部、などの好発部位を中心に生じる
- 乾癬患者のほとんどを占める局面型皮疹を中心とした尋常性乾癬の他、滴状乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎などの臨床型に分類される

乾癬の臨床写真



尋常性乾癬¹



乾癬性紅皮症³



滴状乾癬

写真提供:
Xue-Jun Zhu, MD.



膿疱性乾癬²



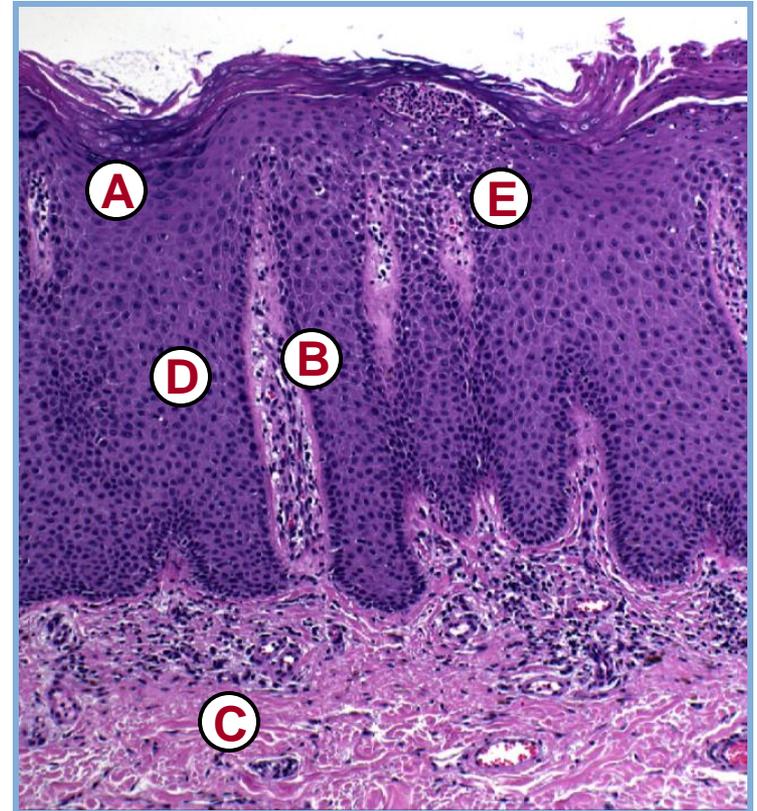
乾癬性関節炎(関節症性乾癬)⁴

1. 尋常性乾癬とその鑑別疾患. ここまでわかった乾癬の病態と治療 (皮膚科臨床アセット10). 古江 増隆 編. 中山書店; 2012. p.87-8.
2. 炎症性角化症 乾癬 治療. 角化異常性疾患(最新皮膚科学大系7). 玉置 邦彦 編. 中山書店; 2002. p.208.
3. 炎症性角化症 乾癬 治療. 角化異常性疾患(最新皮膚科学大系7). 玉置 邦彦 編. 中山書店; 2002. p.202.
4. 炎症性角化症 乾癬 治療. 角化異常性疾患(最新皮膚科学大系7). 玉置 邦彦 編. 中山書店; 2002. p.204.

乾癬病変部の病理組織像

- 以下の典型的特徴が認められる
 - 表皮過形成 (A)
 - 拡張、増生し、透過性の亢進した真皮内の血管 (B)
 - リンパ球の浸潤。主として真皮への浸潤であるが (C)、表皮への浸潤も認められる (D)
 - 好中球の角層下への集簇 (E)

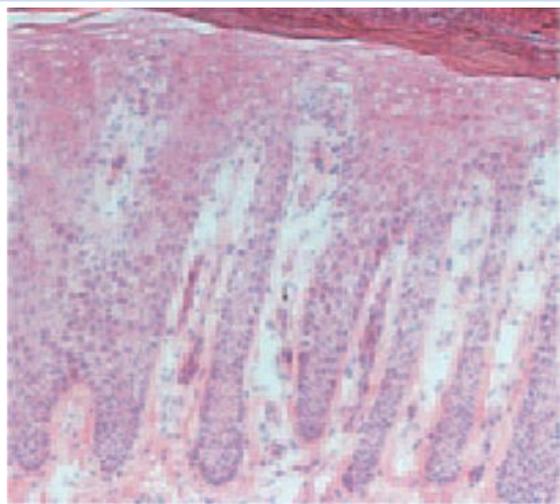
好中球の浸潤、血管新生および表皮過形成は乾癬の大きな特徴である



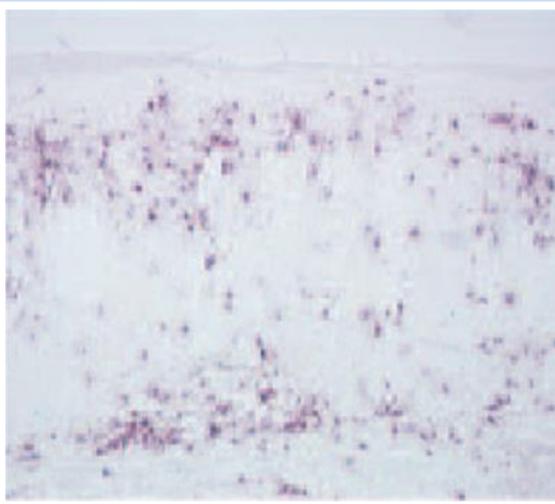
画像提供: Professor J Prinz.

乾癬の組織学的特徴 ～免疫染色～

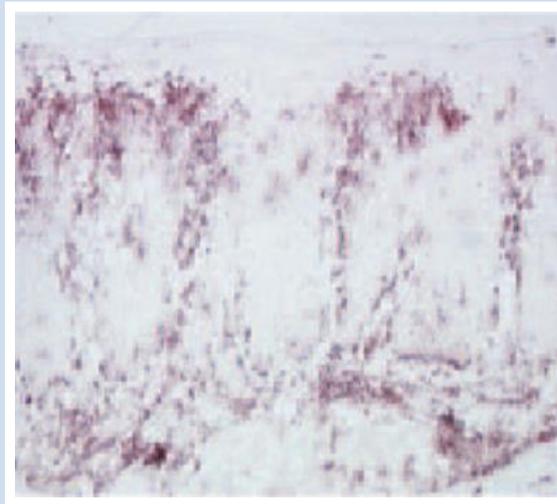
HE染色



CD3⁺ T細胞



CD11c⁺ 樹状細胞



HE染色での判別は困難であるが、CD11c陽性の樹状細胞が多数存在する

乾癬におけるT細胞の関与

- 皮疹部に活性化されたT細胞が浸潤¹
(表皮内にはCD8⁺T細胞、真皮内にはCD4⁺T細胞が多い)
- 尋常性乾癬はMHCとの相関が強い²
(HLA-Cw6、B13、B17、DR7など)
- 骨髄移植において、
 - 乾癬の既往がなかった recipientが移植後に乾癬性関節炎を発症する³
 - 慢性に経過していた乾癬が移植後に軽快する⁴
- T細胞を標的とする免疫抑制薬であるシクロスポリンが著効する⁵
- 乾癬の患者から無疹部皮膚を採取してSCIDマウスに植皮し、同じ患者のCD4⁺T細胞を活性化して植皮部位に皮内注射すると、移植した皮膚に乾癬皮疹が生じる⁶
- IFN- α 治療による症状悪化⁷
- HIV患者における発症⁸

HIV: Human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス), HLA: human leukocyte antigen (ヒト白血球抗原), IFN: interferon (インターフェロン), MHC: Major histocompatibility complex (主要組織適合性抗原), SCID: Severe combined immunodeficiency (重症複合免疫不全)

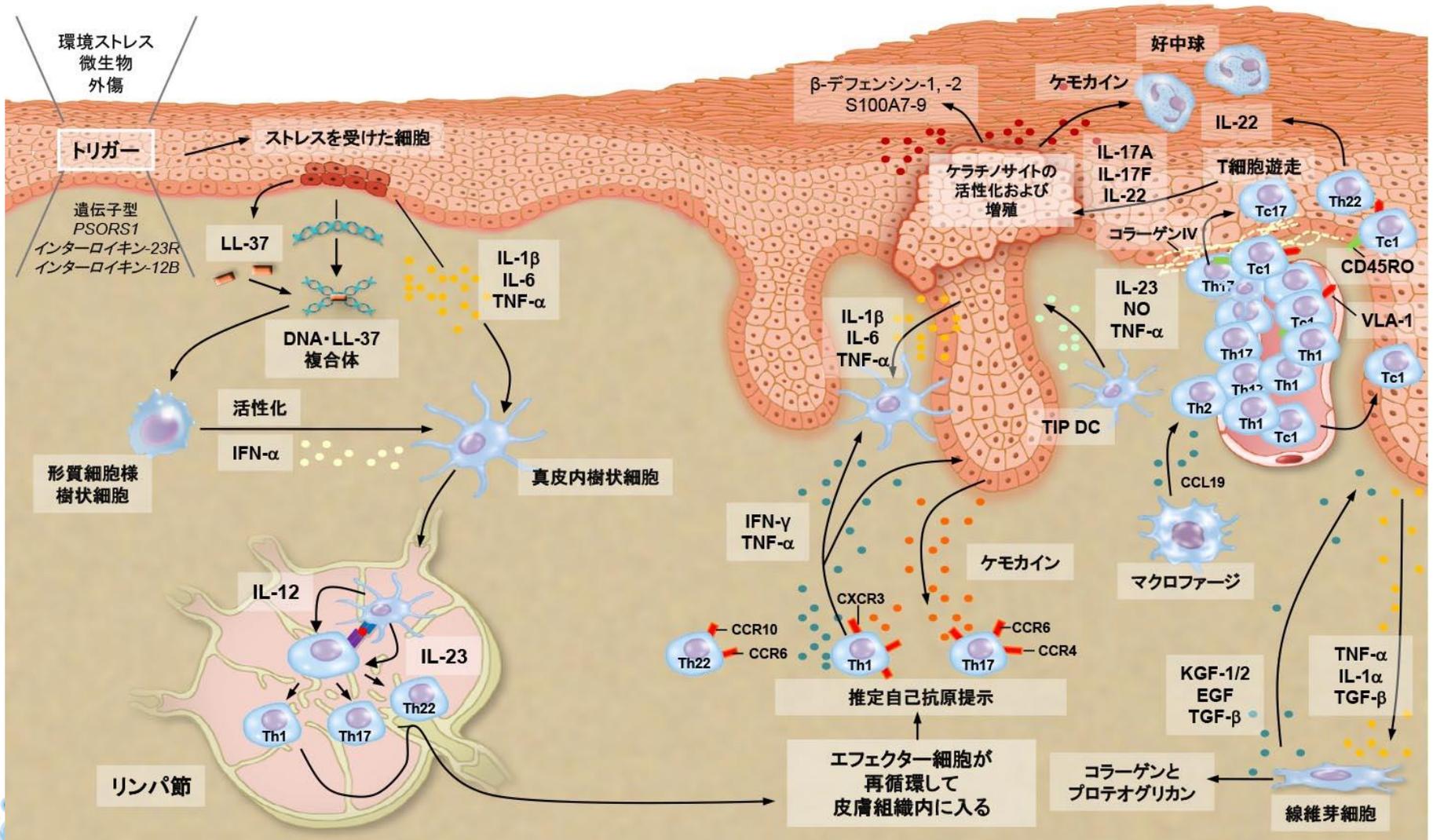
1. ファーストステップ皮膚免疫学. 戸倉新樹 編著. 中外医学社; 2010. p.92-94.
2. Ikäheimo I, et al. Arch Dermatol Res. 1996; 288:63-7.
3. Daikeler T, et al. Rheumatology (Oxford). 1999; 38: 89-90.
4. Kanamori H, et al. Am J Hematol. 2002; 71:41-4.
5. ここまでわかった乾癬の病態と治療 (皮膚科臨床アセット10). 古江 増隆 編. 中山書店; 2012. p.237-245.
6. Nickoloff BJ, et al. Am J Pathol. 1999; 155:145-58.
7. Funk J, et al. Br J Dermatol. 1991; 125:463-5.
8. Morar N, et al. Lancet Infect Dis. 2010; 10:470-8.

乾癬の病態

誘発要因

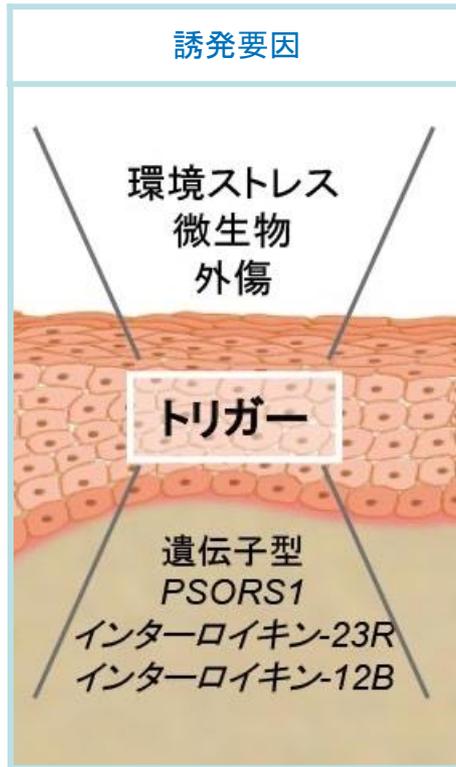
発症

症状の維持



乾癬発症の要因および背景

乾癬発症の要因および背景



● 疾患のトリガー

- ウイルスまたは細菌による感染(乾癬発症前にβ溶血性連鎖球菌の感染がしばしばみられる)¹⁻³
- 未知の自己抗原認識
- 機械的外傷⁴
- 自己DNA-またはRNA-抗菌ペプチド複合体の形成^{5,6}
- 薬物⁷
- 生活習慣(例えば喫煙、ストレス)⁸⁻¹⁰ など

● 遺伝的背景

- 乾癬の疾患感受性遺伝子座の存在

Nestle FO, et al. N Engl J Med. 2009; 361: 496-509. 引用改変

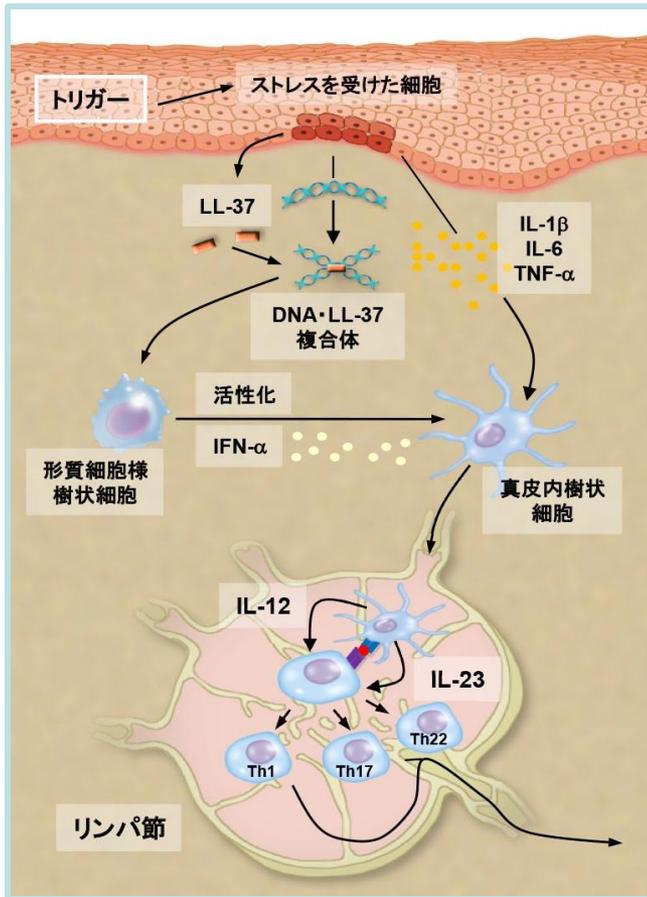
DNA: Deoxyribonucleic acid (デオキシリボ核酸), RNA: Ribonucleic acid (リボ核酸)

1. Telfer NR, et al. Arch Dermatol. 1992; 128:39-42.
2. Gudjonsson JE, et al. Br J Dermatol. 2003; 149:530-4.
3. Nickoloff BJ, Nestle FO. J Clin Invest. 2004; 113:1664-75.
4. Eyre RW, et al. Br J Dermatol. 1982; 106:153-9.
5. Lande R, et al. Nature. 2007; 449:564-9.
6. Ganguly D, et al. J Exp Med. 2009; 206:1983-94.
7. Tsankov N, et al. Am J Clin Dermatol. 2000; 1:159-65.
8. Richards HL, et al. Br J Dermatol. 2005; 153:1114-20.
9. Setty AR, et al. Am J Med. 2007; 120:953-9.
10. Schmid-Ott G, et al. Br J Dermatol. 2009; 160:782-5.



乾癬発症の要因および背景 疾患のトリガー

疾患のトリガー



* LL-37: 代表的な抗菌ペプチド(cathelicidin)

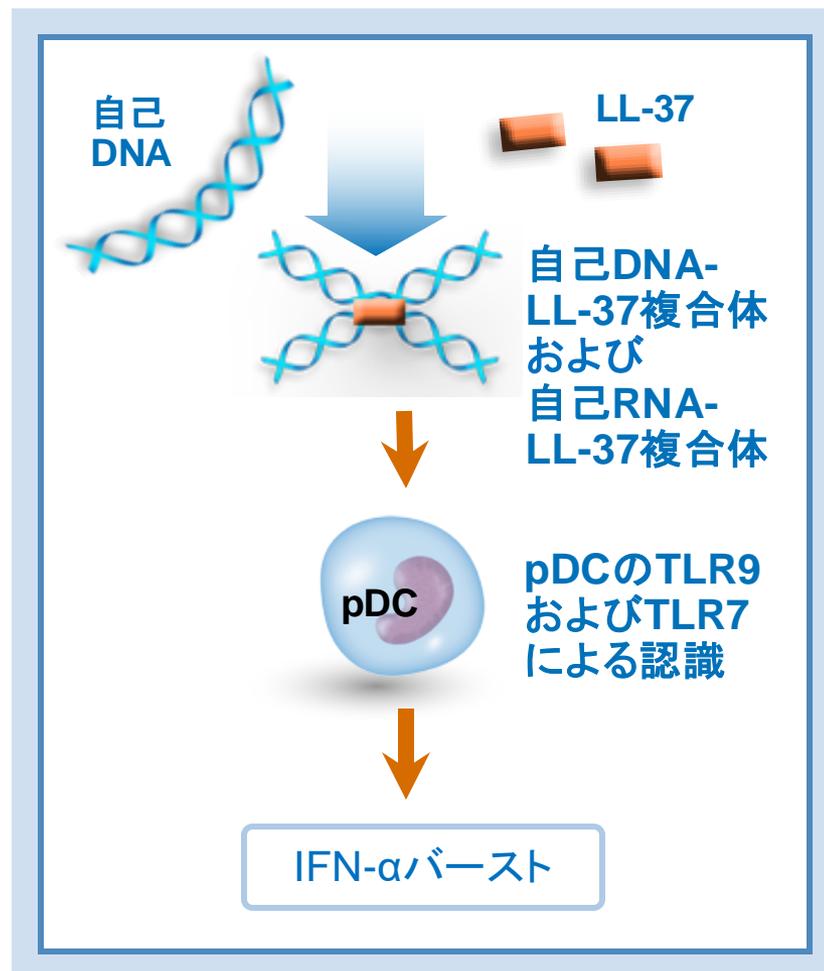
DNA: Deoxyribonucleic acid (デオキシリボ核酸), IFN: Interferon (インターフェロン), IL: Interleukin (インターロイキン), Tc: Cytotoxic T lymphocyte (キラーT細胞), Th: Helper T cell (ヘルパーT細胞)

- 何らかのトリガーにより主に以下のイベントが始まる
 - DNA-LL-37* 複合体の形成
 - 形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell: pDC) の活性化
 - IFN-αの分泌
- 活性化した骨髄系の真皮樹状細胞 (myeloid dermal dendritic cell: mDC) が所属リンパ節に遊走する
- 所属リンパ節でナイーブT細胞がDCの刺激を受けてTh17細胞、Tc17細胞、Th1細胞、Tc1細胞などのエフェクター細胞に分化する
- エフェクター細胞が再循環して皮膚組織に遊走する

自己DNAと自己RNA

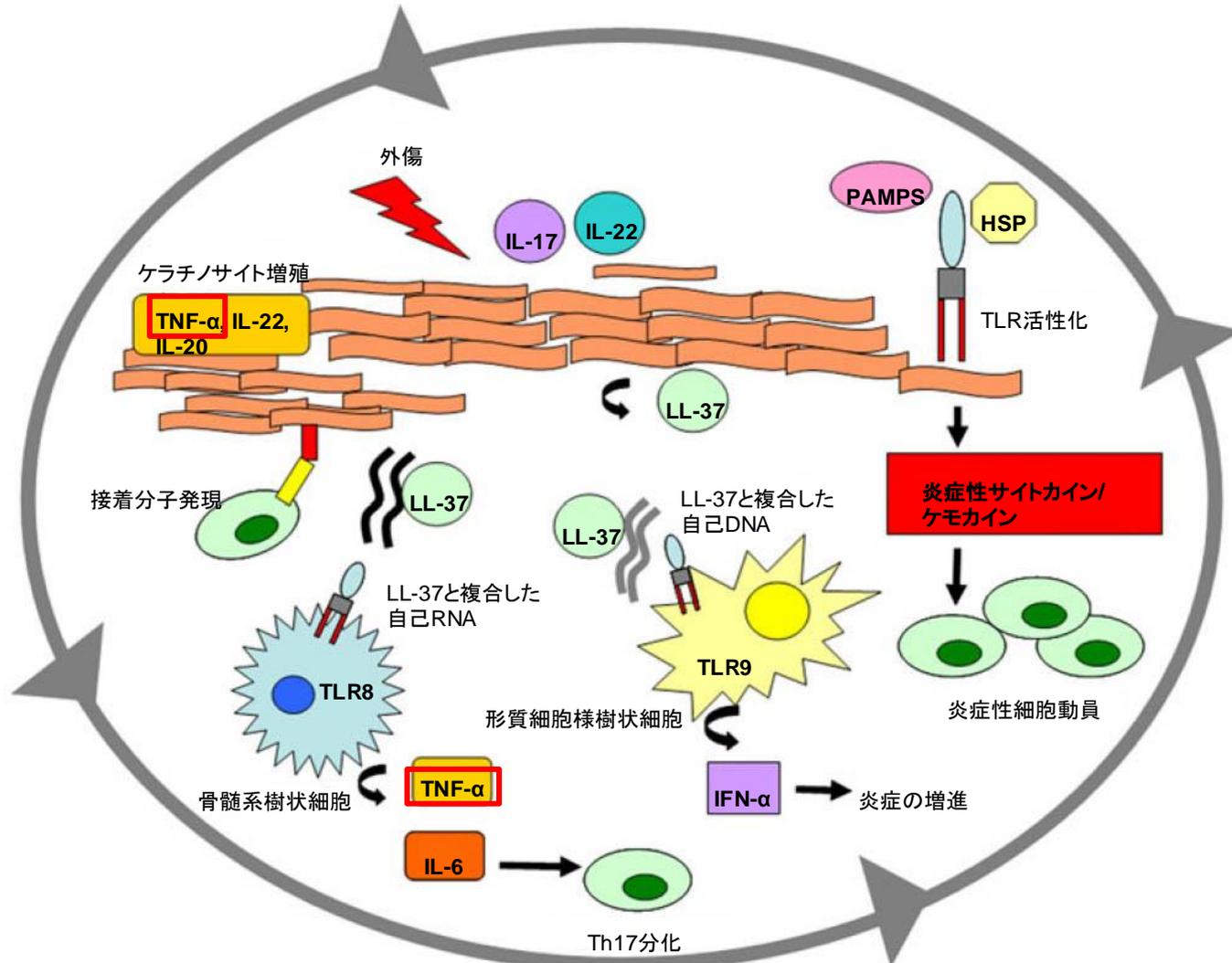
- LL-37は乾癬皮疹部で過剰発現する抗菌ペプチドである
- Dying cellから放出される自己DNAあるいは自己RNAがLL-37と複合体を形成
 - 自己DNA-LL-37複合体はpDCのTLR9に結合し、IFN- α の産生を誘導する¹
 - 自己RNA-LL-37複合体はpDCのTLR7およびmDCのTLR8と結合し、それぞれpDCの活性化およびmDCの活性化を誘導する²

自己DNAと自己RNAがpDC活性化を誘導して乾癬を発症する



DNA: Deoxyribonucleic acid (デオキシリボ核酸), IFN: interferon (インターフェロン), mDC: Myeloid dendritic cell (骨髄系真皮内樹状細胞), pDC: plasmacytoid dendritic cell (形質細胞様樹状細胞), RNA: Ribonucleic acid (リボ核酸), TLR: Toll-like receptor (Toll様受容体)

自己DNAおよびRNAとLL-37による乾癬の誘発



DNA: Deoxyribonucleic acid (デオキシリボ核酸), HSP: Heat shock protein (熱ショックタンパク質), IFN: Interferon (インターフェロン), IL: Interleukin (インターロイキン), PAMP: Pathogen associated molecular pattern (病原体関連分子パターン), RNA: Ribonucleic acid (リボ核酸), Th: Helper T cell (ヘルパーT細胞), TLR: Toll-like receptor (Toll様受容体), TNF: tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

形質細胞様樹状細胞 (pDC) : 乾癬の潜在的発症因子

- pDCの生体内における主な機能は、IFN- α を産生することでウイルスなどの微生物に対する感染防御免疫を誘導することである
- pDCは乾癬の発症初期に皮膚に浸潤することが知られている
- pDC由来IFN- α は、T細胞の初期の活性化と増殖を誘導する上で重要と考えられている

IFN: interferon (インターフェロン), pDC: plasmacytoid dendritic cell (形質細胞様樹状細胞)

TNF- α and iNOS producing cell (TIP-DC) :

乾癬における免疫学的機序の中心的要素

- 乾癬病変で増加
- 自然免疫細胞が産生するサイトカインにより活性化 (pDC由来IFN- α など)
- T細胞の自己増殖を誘導
- 炎症誘導能: TNF- α やiNOSの産生
- 治療の標的: PUVA療法は、乾癬患者のTIP-DCを減少させる

IFN: Interferon (インターフェロン), iNOS: Inducible nitric oxide synthase (誘導型一酸化窒素合成酵素), pDC: Plasmacytoid dendritic cell (形質細胞様樹状細胞), PUVA: psoralen ultraviolet A, TIP-DC: TNF/iNOS producing dendritic cell (TNF/iNOS産生樹状細胞), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

乾癬におけるDC活性化の結果： 皮膚内での抗原特異的T細胞活性化

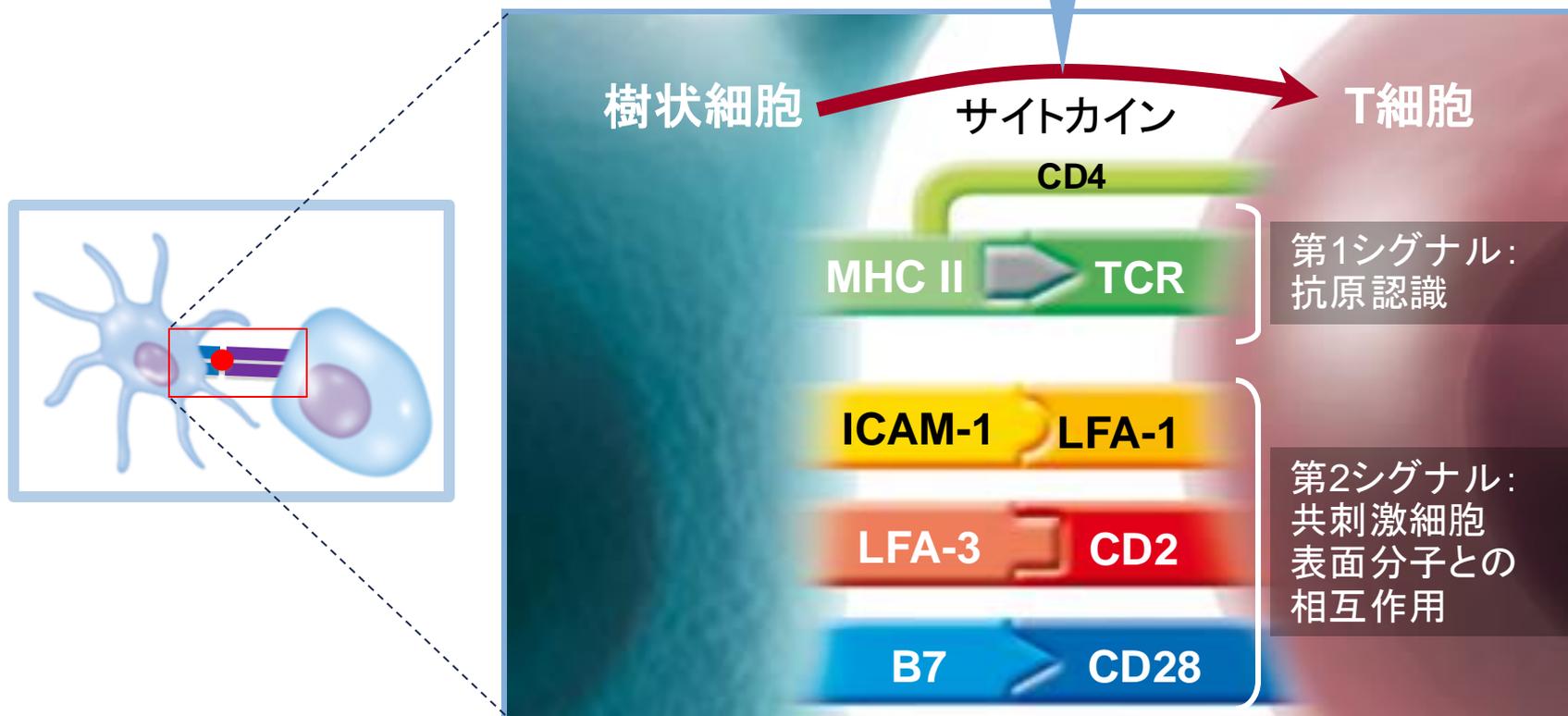
- 滴状乾癬患者の乾癬病変部では、未知の抗原によってクローン性T細胞増殖が生じることが、TCR再構成解析により明らかになった
- 連鎖球菌性咽頭炎後に乾癬が発症した患者では、扁桃T細胞の皮膚へ遊走するT細胞に発現するhoming moleculeであるCLA陽性のTCRクローン型と病変部T細胞のTCRクローン型が一致した

	乾癬病変	血中T細胞	扁桃T細胞	CLA-neg. 扁桃T細胞	CLA-pos. 扁桃T細胞
TCR スペクトル (BV3)					
クローン型 (SSGTGY)	12/13	0/45	2/40	0/29 (CDR3 特異的 プライマー)	25/25 (CDR3 特異的 プライマー)

CLA: Cutaneous Lymphocyte Antigen (皮膚リンパ球関連抗原), DC: Dendritic cell (樹状細胞), TCR: T cell receptor (T細胞受容体)

抗原特異的 T 細胞活性化の3つの段階

第3シグナル: 樹状細胞 (DC) 由来サイトカインがエフェクターT細胞への分化を促し、ヘルパーT細胞の種類を決定する*1,2

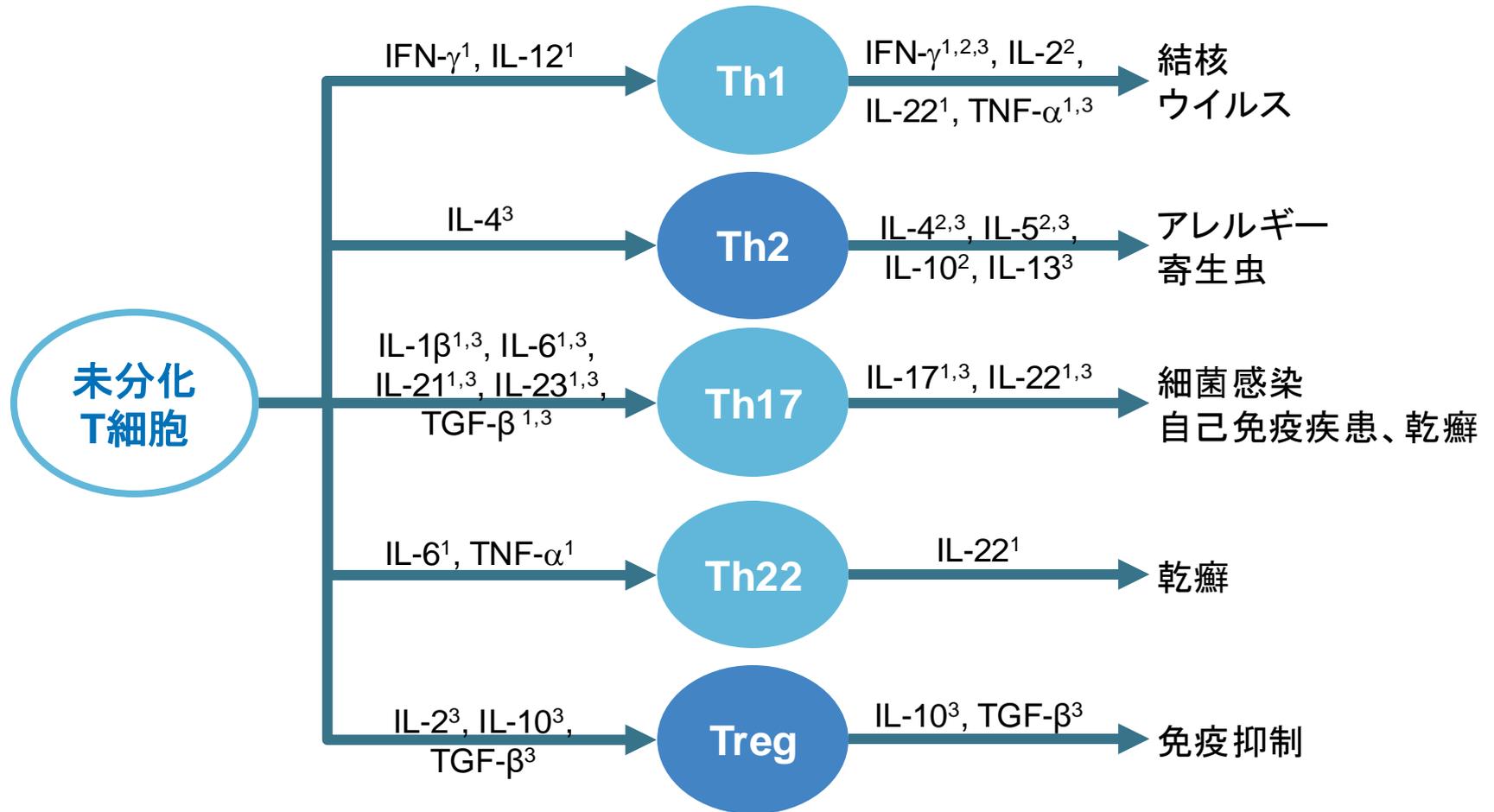


* DCはT細胞ケモカイン受容体CCR9およびCCR10を誘導するためにビタミンAおよびDを使用する。これによりT細胞が優先的に消化管や皮膚に遊走する。これを暫定的に第4シグナルと呼ぶ³

ICAM: Cell adhesion molecules (細胞接着分子), LFA: leukocyte function-associated antigen (白血球機能関連抗原), MHC: Major histocompatibility complex (主要組織適合性抗原), TCR: T cell receptor (T細胞受容体)

1. Kindt TJ, et al. Immunology. 6th ed. WH Freeman; 2007.
2. Curtsinger JM, et al. J Immunol. 1999; 162:3256-62.
3. Kalinski P. Curr Opin Investig Drugs. 2009; 10:526-35.

T細胞の分化と種類

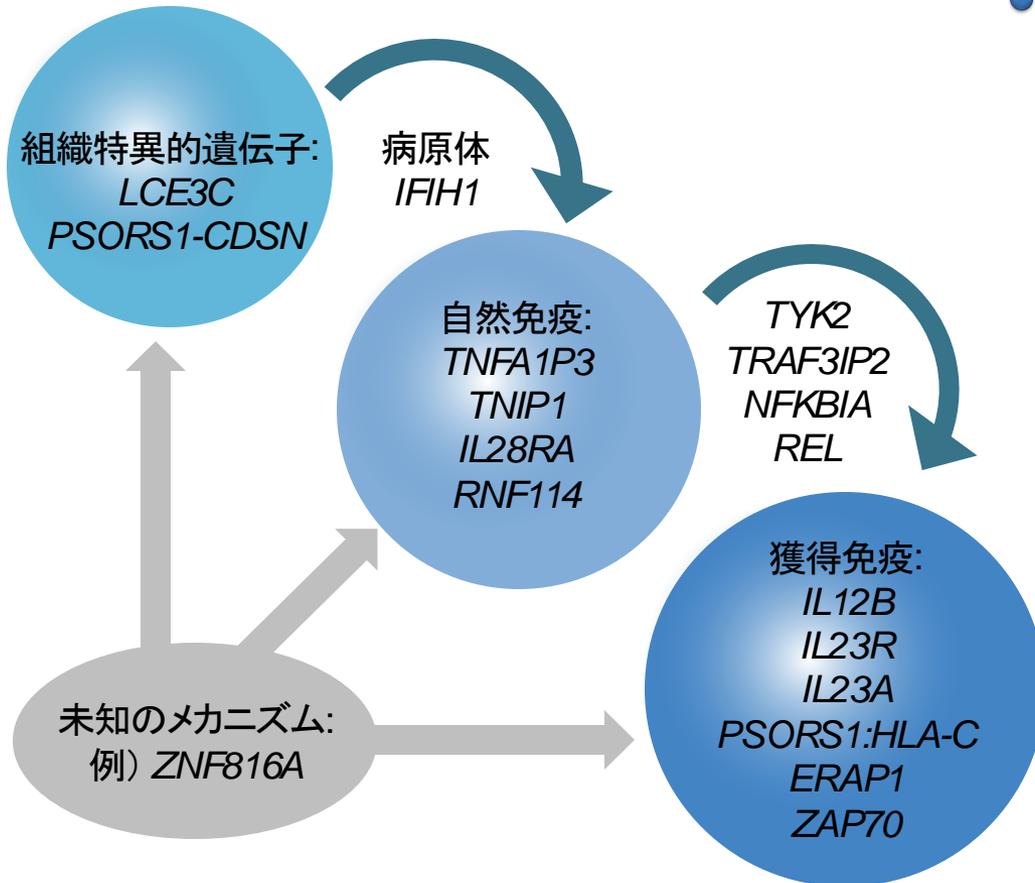


IFN: interferon (インターフェロン), IL: interleukin (インターロイキン), TGF: Transforming growth factor (トランスフォーミング成長因子), Th: Helper T cell (ヘルパーT細胞),
TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子), Treg: Regulation T cell (制御性T細胞)

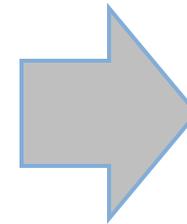
1. Sonnenberg GF, et al. Nat Immunol. 2011; 12:383-90.
2. Okamoto Y. YAKUGAKU ZASSHI. 2005; 125:355-361.
3. Mabuchi T, et al. J Dermatol Sci. 2012; 65:4-11.

乾癬発症の要因および背景 遺伝的背景

乾癬の病態と疾患感受性遺伝子の関連



- 乾癬特異的疾患感受性遺伝子の
変異によってもたらされる皮膚
バリアー機能異常や免疫異常が、
外来因子(ウイルスや細菌)に
対する反応異常をもたらし、
その結果、乾癬が発症する
可能性が示唆される。



乾癬との関与が示唆されている遺伝子¹

遺伝子 ² (位置)	タンパク質機能	経路	文献
<i>IL23R</i> (1p31)	IL-23受容体サブユニット	IL-23シグナル伝達	Cargill et al. (2007); Capon et al. (2008); Nair et al. (2009); Ellinghaus et al. (2010); Strange et al. (2010)
<i>IL28RA</i> (1p36)	IL-28受容体サブユニット	IFNシグナル伝達	Strange et al. (2010)
<i>LCE3B/3C/3D</i> (1q21)	ケラチノサイト構造タンパク質	皮膚バリア機能	de Cid et al. (2009); Zhang et al. (2009); Ellinghaus et al. (2010)
<i>REL</i> (2p16)	NF- κ Bサブユニット	NF- κ Bシグナル伝達	Strange et al. (2010)
<i>IFIH1/MDA5</i> (2q24)	抗ウイルス作用をもつ受容体	IFNシグナル伝達	Strange et al. (2010)
<i>ERAP1</i> (5q15)	アミノペプチダーゼプロセッシング MHC クラス I リガンド	抗原提示	Strange et al. (2010); Sun et al. (2010)
<i>IL4, IL13</i> (5q31)	Th2サイトカイン	IL-4/IL-3シグナル伝達	Nair et al. (2009)
<i>IL12B</i> (5q33)	IL-12およびIL-23サイトカイン共有するサブユニット	IL-23シグナル伝達	Cargill et al. (2007); Nair et al. (2009); Zhang et al. (2009); Ellinghaus et al. (2010); Huffmeier et al. (2010) ³
<i>TNIP1</i> (5q33)	TNF誘導NF- κ B活性阻害	NF- κ Bシグナル伝達	Nair et al. (2009); Strange et al. (2010); Sun et al. (2010)
<i>PTTG1</i> (5q33)	細胞周期制御	細胞周期制御/DNA修復	Sun et al. (2010)
<i>HLA-C</i> (6p21)	MHC クラス I 抗原	抗原提示	Capon et al. (2008); Nair et al. (2009); Zhang et al. (2009); Ellinghaus et al. (2010); Strange et al. (2010)
<i>TRAF3IP2</i> (6q21)	IL-17誘導NF- κ B活性媒介アダプター	IL-17/NF- κ Bシグナル伝達	Ellinghaus et al. (2010); Strange et al. (2010); Huffmeier et al. (2010) ³
<i>TNFAIP3</i> (6q23)	TNF誘導NF- κ B活性阻害	NF- κ Bシグナル伝達	Nair et al. (2009); Strange et al. (2010)
<i>CSMD1</i> (8p23)	腫瘍抑制遺伝子	不明	Sun et al. (2010)
<i>IL23A</i> (12q13)	IL-23サブユニット	IL-23シグナル伝達	Nair et al. (2009); Strange et al. (2010)
<i>GJB2</i> (13q11)	ギャップジャンクションタンパク質	電解質輸送	Sun et al. (2010)
<i>NFKBIA</i> (14q13)	NF- κ B活性阻害	NF- κ Bシグナル伝達	Strange et al. (2010); Stuart et al. (2010)
<i>FBXL19</i> (16p11)	NF- κ B活性阻害(推定)	NF- κ Bシグナル伝達	Stuart et al. (2010)
<i>NOS2</i> (17q11)	一酸化窒素合成酵素誘導	自然抗菌反応	Stuart et al. (2010)
<i>SERPINB8</i> (18q21)	セリン・プロテアーゼ阻害	不明	Sun et al. (2010)
<i>TYK2</i> (19p13)	サイトカイン受容体に関連するチロシンキナーゼ	IL-23およびIFNシグナル伝達	Strange et al. (2010)
<i>ZNF816A</i> (19q13)	転写因子	不明	Sun et al. (2010)
<i>ZNF313/RNF114</i> (20q13)	E3ユビキチンリガーゼ	IFNシグナル伝達	Capon et al. (2008); Nair et al. (2009); Strange et al. (2010); Stuart et al. (2010)

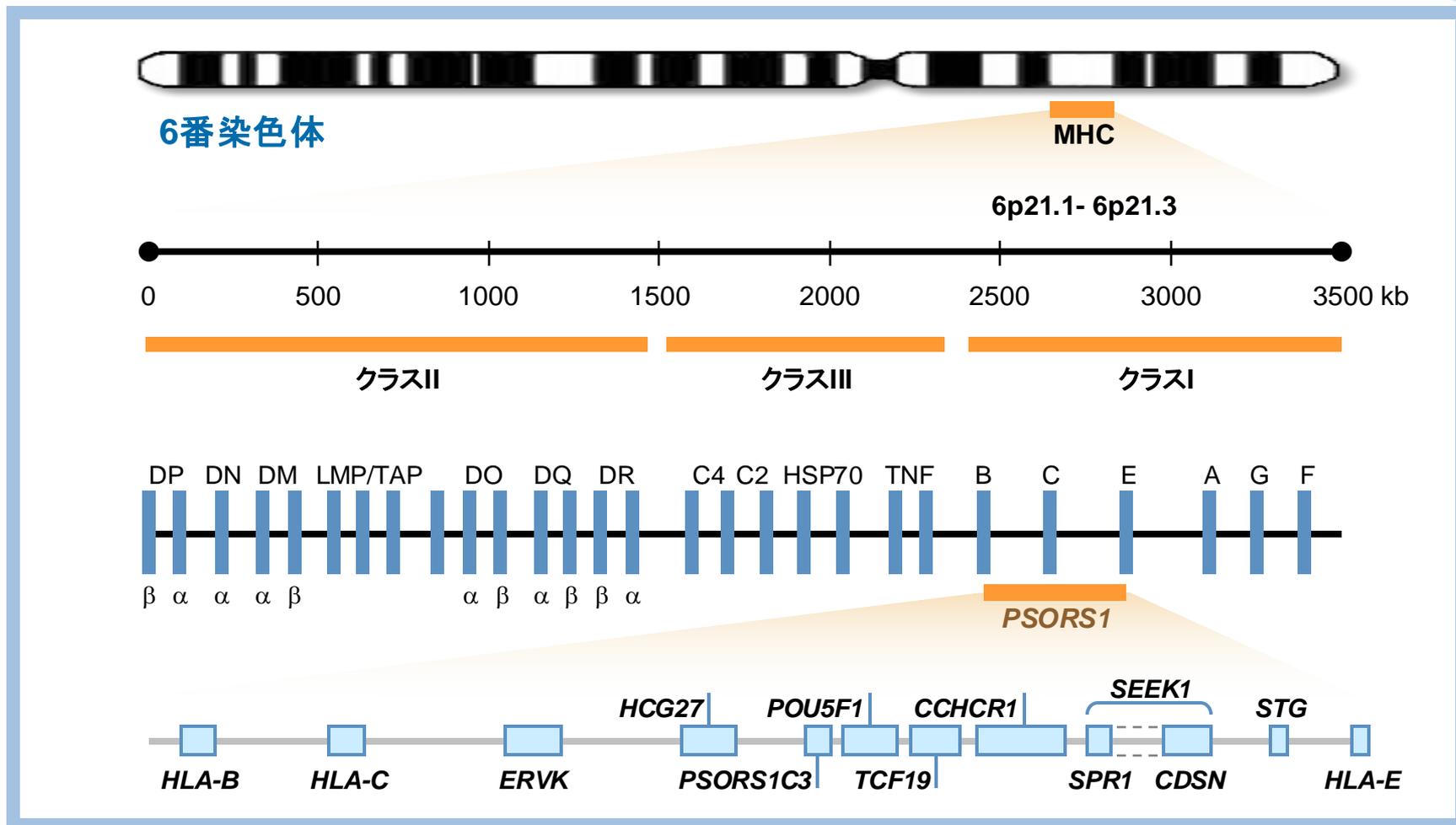
略号: CSMD1; CUB and Sushi multiple domains 1, ERAP1; endoplasmic reticulum amino-peptidase 1, FBXL19; F-box and leucine-rich repeat protein 19, GJB2; gap junction protein, β 2, 26 kDa, HLA-C; human leukocyte antigen C, IFIH1; IFN induced with helicase C domain 1, IL12B; IL-12B, IL28RA; IL-28 receptor α , LCE3B; late cornified envelope 3B, MDA5; melanoma differentiation-associated gene 5, MHC; major histocompatibility complex, NFKBIA; NF- κ B inhibitor α , PTTG1; pituitary tumor-transforming 1, REL; v-rel viral oncogene homolog, RNF114; ring finger protein 114, SERPINB8; serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 8, TNFAIP3; tumor necrosis factor, α -induced protein 3, TNIP1; TNFAIP3-interacting protein 1, TRAF3IP2; TRAF3-interacting protein 2, TYK2; tyrosine kinase 2, ZNF816A; zinc finger protein 816.

1 表にあるすべての遺伝子座は、少なくとも1つのゲノムワイド関連解析 (GWAS) において乾癬と重要な関連性 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を示すゲノムワイドを示している。

2 疾患関連感受性遺伝子

3 乾癬性関節炎ゲノムワイド関連解析

乾癬とMHC遺伝子座との関連



出典: Bowcock AM, Krueger JG. Nat Rev Immunol. 2005;5(9):699-711.

乾癬ではPSORS1との関連が最も強い

MHC: major histocompatibility complex (主要組織適合性抗原)

Trembath RC, et al. Hum Mol Genet. 1997; 6:813-20.

乾癬の疾患感受性遺伝子座

SNP ID (rs番号)	染色体バンド	リスク対立遺伝子 (コントロールでの 頻度)	オッズ比	p値	関連領域での 重要遺伝子	確認され ている (Yes/No)
rs12191877	6p21.33*	T(0.147)	2.64	<1 E-100	HLA-C, CDSN	Y
rs17728338	5q33.1	A(0.054)	1.59	1 E-20	TNIP1	Y
rs2082412	5q33.3	G(0.798)	1.44	2 E-28	IL12B	Y
rs33980500	6q21	T(0.071)	1.38	1 E-16	TRAF31P2	Y
rs4649203	1p36	A(0.770)	1.36	7 E-8	IL28RA	N
rs2066808	12q13.3	A(0.932)	1.34	1 E-09	IL23A, STAT2	Y
rs17716942	2p24	A(0.900)	1.29	1 E-13	IFIH1	N
rs20541	5q31.1	G(0.790)	1.27	5 E-15	IL13, IL4	N
rs4085613	1q21.3	C(0.421)	1.27	7 E-30	LCE3C, LCE3D	Y
rs495337	20q13.13	C(0.551)	1.25	1 E-08	RNF114	Y
rs2431697	5q33.3	C(0.177)	1.19	1 E-08	PTTG1	N
rs4795067	17q11.2	G(0.349)	1.19	4 E-11	NOS2	Y
rs610604	6q23.3	G(0.320)	1.19	9 E-12	TNFAIP3	Y
rs10782001	16p11.2	G(0.368)	1.16	9 E-10	FBXL19	N
rs12586317	14q13.2	T(0.751)	1.16	2 E-08	NFKBIA, PSMA6	Y
rs3751385	13q12.11	T(0.478)	1.14	2 E-10	GJB2	N
rs10088247	8p23.2	C(0.183)	1.13	5 E-09	CSMD1	N
rs2201841	1p31.3	G(0.295)	1.13	3 E-08	IL23R	Y
rs151823	5q15	A(0.495)	1.12	9 E-09	ERAP1	Y
rs514315	18q22.1	T(0.742)	1.12	6 E-09	SERPINB8	N
rs702873	2p16	G(0.620)	1.12	4 E-09	REL	Y
rs9304742	19q13.41	T(0.649)	1.11	2 E-09	ZNF816A	N
該当なし	8p23.1	該当なし	該当なし	3 E-08	β-defensin genes	N

* HLA-C遺伝子が含まれるPSORS1の領域
SNP: Single Nucleotide Polymorphism (一塩基多型)

E:exponential notation 「E-01」で「マイナス乗」を示す

乾癬の遺伝的背景では、PSORS1中でもHLA-Cw6との関連が最も強い

PSORS1およびHLA-Cw6

- PSORS1

乾癬の疾患感受性候補領域として“psoriasis susceptibility”の意で称されるもののひとつ。PSORS1~12¹まであり、PSORS1が最も乾癬に強く関連しているとされている

- HLA-Cw6

ヒトのMHC (major histocompatibility complex; 主要組織適合性複合体) であるHLA (human leukocyte antigen; ヒト白血球抗原) のうち、HLA-C抗原のCw6が乾癬との関連が最も強い²

日本人乾癬患者のHLAハプロタイプと疾患感受性

HLAハプロタイプと乾癬との関係

Allele	Frequency		OR	95% CI		P
	Case (n=446)	Control (n=557)		Lower	Upper	
C*01:02	0.220	0.182	1.26	1.01	1.58	3.75E-02
C*01:03	0.006	0.005	1.04	0.25	4.11	1.00E+00
C*03:02	0.007	0.006	1.07	0.30	3.74	1.00E+00
C*03:03	0.095	0.128	0.72	0.53	0.96	2.34E-02
C*03:04	0.093	0.127	0.71	0.52	0.95	1.86E-02
C*04:01	0.035	0.036	0.97	0.58	1.60	9.04E-01
C*05:01	0.002	0.004	0.62	0.06	4.36	6.98E-01
C*06:02	0.045	0.005	8.66	3.63	25.1	2.64E-09
C*07:02	0.127	0.124	1.03	0.78	1.35	8.92E-01
C*07:04	0.028	0.016	1.76	0.91	3.44	8.70E-02
C*08:01	0.091	0.085	1.07	0.77	1.48	6.92E-01
C*08:03	0.008	0.011	0.73	0.24	2.01	6.44E-01
C*12:02	0.152	0.115	1.39	1.06	1.81	1.40E-02
C*12:03	0.000	0.001	0.00	0.00	48.7	1.00E+00
C*14:02	0.033	0.067	0.47	0.29	0.73	5.15E-04
C*14:03	0.039	0.065	0.59	0.38	0.91	1.24E-02
C*15:02	0.020	0.022	0.90	0.46	1.72	7.59E-01

E:exponential notation 「E-01」で「マイナス乗」を示す

日本人乾癬患者のHLAハプロタイプと疾患感受性

発症年齢によって層別化したHLAハプロタイプと乾癬との関係

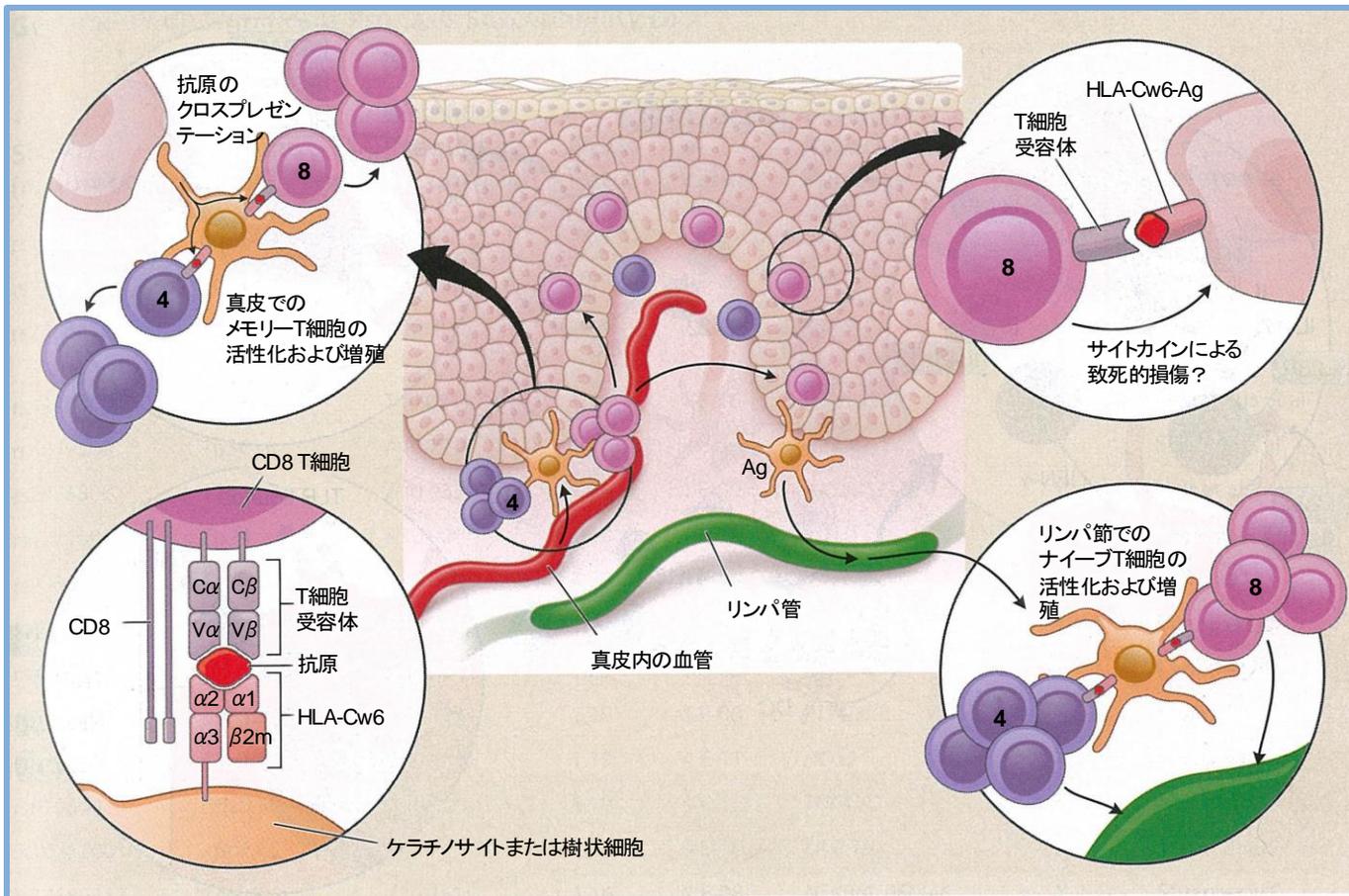
Allele	Frequency			Under 40				Over 40			
	Case		Control (n=557)	OR	95% CI		P	OR	95% CI		P
	Under 40 (n=250)	Over 40 (n=196)			Lower	Upper			Lower	Upper	
C*01:02	0.218	0.222	0.182	1.25	0.95	1.64	1.02E-01	1.28	0.95	1.71	8.73E-02
C*01:03	0.006	0.005	0.005	1.11	0.18	5.24	1.00E+00	0.95	0.09	5.32	1.00E+00
C*03:02	0.008	0.005	0.006	1.28	0.27	5.04	7.47E-01	0.81	0.08	4.28	1.00E+00
C*03:03	0.104	0.084	0.128	0.79	0.55	1.11	1.86E-01	0.62	0.41	0.94	2.20E-02
C*03:04	0.088	0.099	0.127	0.67	0.46	0.96	2.78E-02	0.76	0.51	1.12	1.75E-01
C*04:01	0.032	0.038	0.036	0.89	0.46	1.64	7.70E-01	1.07	0.54	2.00	8.76E-01
C*05:01	0.004	0.000	0.004	1.11	0.10	7.80	1.00E+00	0.00	0.00	4.31	5.78E-01
C*06:02	0.070	0.013	0.005	13.9	5.72	40.7	3.91E-13	2.38	0.57	9.44	1.67E-01
C*07:02	0.142	0.107	0.124	1.17	0.85	1.61	3.36E-01	0.85	0.57	1.24	4.16E-01
C*07:04	0.032	0.023	0.016	2.01	0.95	4.22	5.87E-02	1.43	0.56	3.39	3.80E-01
C*08:01	0.084	0.099	0.085	0.98	0.66	1.46	1.00E+00	1.18	0.78	1.78	4.10E-01
C*08:03	0.006	0.010	0.011	0.55	0.10	2.07	5.75E-01	0.95	0.22	3.15	1.00E+00
C*12:02	0.116	0.199	0.115	1.01	0.71	1.42	9.33E-01	1.91	1.38	2.63	5.48E-05
C*12:03	0.000	0.000	0.001	0.00	0.00	86.8	1.00E+00	0.00	0.00	111	1.00E+00
C*14:02	0.032	0.033	0.067	0.46	0.25	0.80	3.49E-03	0.48	0.24	0.88	1.21E-02
C*14:03	0.042	0.036	0.065	0.63	0.37	1.06	8.27E-02	0.54	0.28	0.97	3.20E-02
C*15:02	0.016	0.026	0.022	0.71	0.27	1.63	4.53E-01	1.14	0.48	2.49	7.00E-01

E:exponential notation 「E-01」で「マイナス乗」を示す

HLA: human leukocyte antigen(ヒト白血球抗原), OR: オッズ比

HLA-Cw6を中心とした乾癬の発症メカニズム

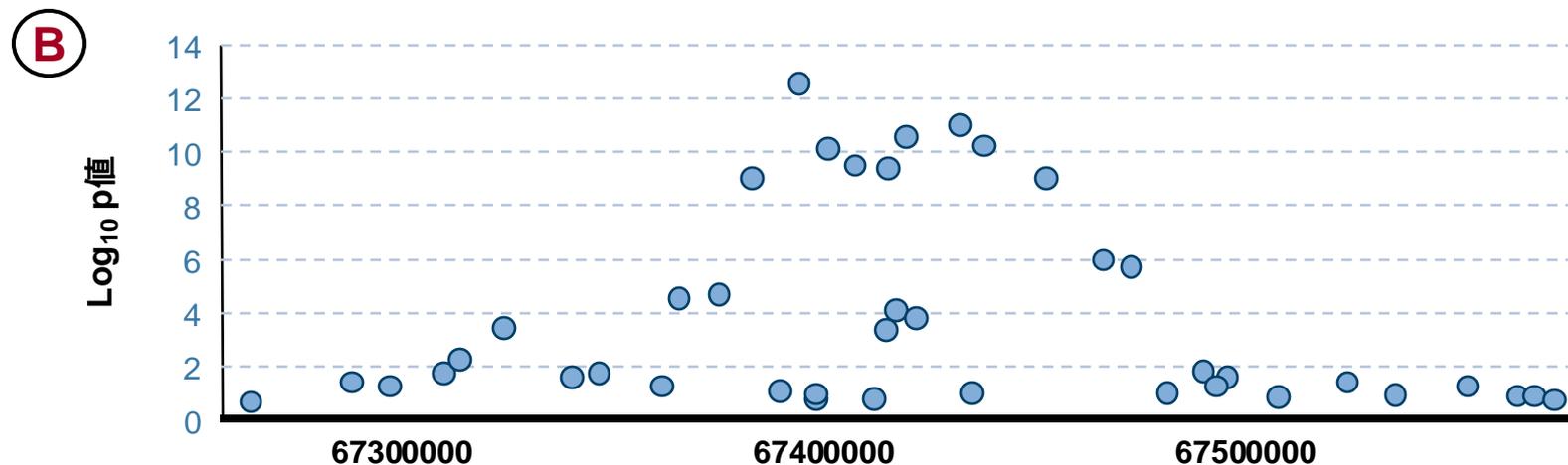
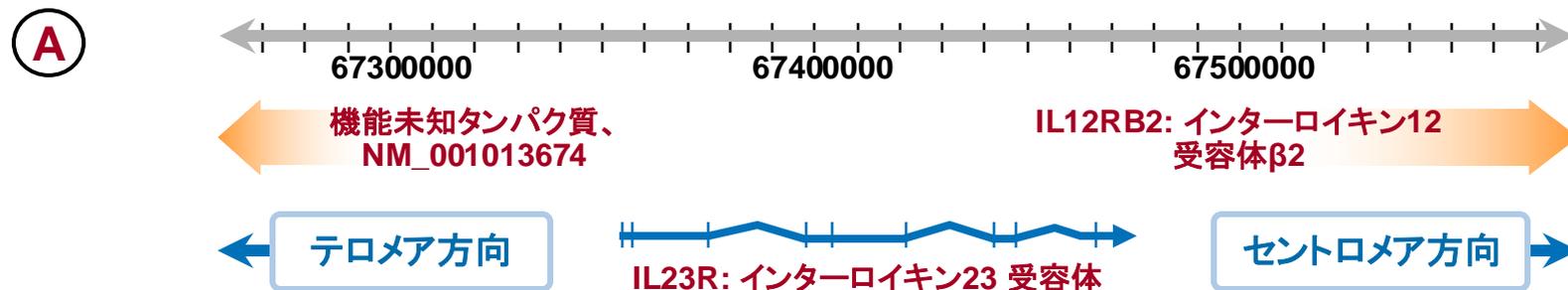
乾癬発症の過程でHLA-Cw6が担っていると考えられる役割



Ag: Antigen (抗原), HLA: Human leukocyte antigen (ヒト白血球抗原)

乾癬と他の炎症性疾患の遺伝子座

- IL-23受容体遺伝子(*IL23R*)内の変異はクローン病に対する疾患感受性を高める



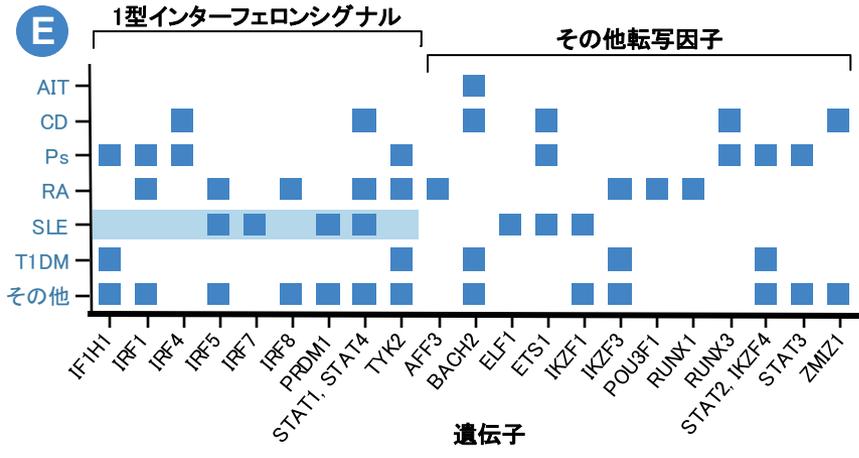
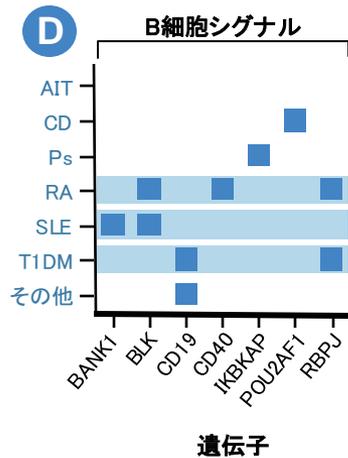
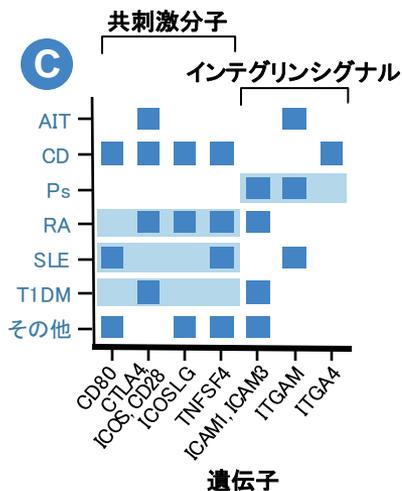
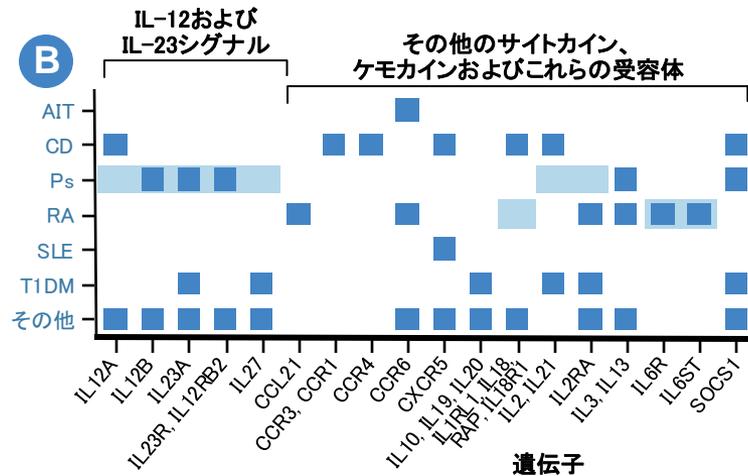
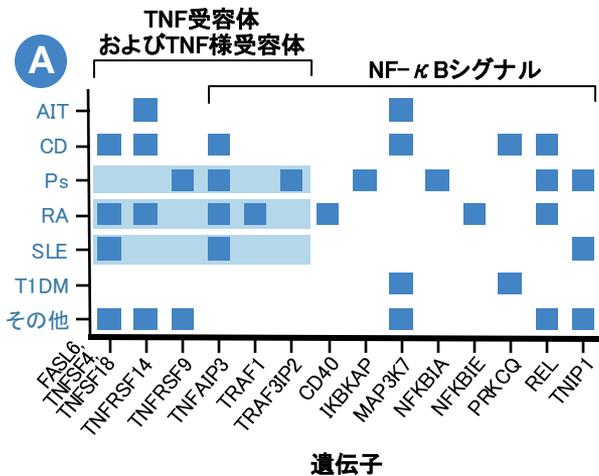
乾癬はクローン病などの他の炎症性疾患と疾患感受性遺伝子座を共有している

日本人における乾癬関連遺伝子の同定

dbSNP	Gene	Control	Psv	AD	P value	Psv	P value	AD
		n=938 MAF	n=259 MAF	n=999 MAF		OR(95%CI)		OR(95%CI)
rs11121129	SLC45A1, TNFRSF9	0.222	0.230	0.227	7.19E-01	1.04 (0.83-1.32)	7.16E-01	1.03 (0.88-1.20)
rs7552167	IL28RA	0.192	0.141	0.196	8.12E-03	0.69 (0.53-0.91)	7.86E-01	1.02 (0.87-1.20)
rs7536201	RUNX3	0.388	0.344	0.358	6.55E-02	0.83 (0.67-1.01)	5.40E-02	0.88 (0.77-1.00)
rs6677595	LCE3B, LCE3D	0.412	0.363	0.417	4.52E-02	0.81 (0.67-1.00)	7.33E-01	1.02 (0.90-1.16)
rs62149416	FLJ16341, REL	0.039	0.043	0.038	6.70E-01	1.11 (0.68-1.81)	8.73E-01	0.97 (0.70-1.36)
rs10865331	B3GNT2	0.315	0.347	0.311	1.67E-01	1.16 (0.94-1.42)	7.97E-01	0.98 (0.86-1.13)
rs2111485	IFIH1	0.173	0.181	0.174	6.72E-01	1.06 (0.82-1.36)	9.03E-01	1.01 (0.85-1.19)
rs17716942	KCNH7, IFIH1	0.000	0.000	0.001	-	-	3.30E-01	-
rs27432	ERAP1	0.406	0.373	0.382	1.73E-01	0.87 (0.71-1.06)	1.30E-01	0.90 (0.79-1.03)
rs2910686	ERAP2	0.484	0.516	0.510	2.10E-01	1.13 (0.93-1.38)	1.19E-01	1.11 (0.97-1.26)
rs1295685	IL13, IL4	0.302	0.274	0.346	2.18E-01	0.87 (0.70-1.08)	3.54E-03	1.22 (1.07-1.40)
rs2233278	TNIP1	0.089	0.174	0.086	3.50E-08	2.15 (1.63-2.84)	7.34E-01	0.96 (0.77-1.20)
rs4379175	IL12B	0.430	0.311	0.450	1.25E-06	0.60 (0.49-0.74)	2.02E-01	1.09 (0.96-1.23)
rs9504361	EXOC2, IRF4	0.217	0.234	0.213	4.00E-01	1.10 (0.88-1.39)	7.51E-01	0.98 (0.84-1.14)
rs4406273	HLA-B, HLA-C	0.011	0.045	0.010	5.86E-07	4.12 (2.26-7.51)	6.13E-01	0.85 (0.46-1.59)
rs13437088	MICA	0.290	0.278	0.269	5.94E-01	0.94 (0.76-1.17)	1.38E-01	0.90 (0.78-1.04)
rs33980500	TRAF3IP2	0.017	0.050	0.021	9.39E-06	3.13 (1.84-5.32)	2.96E-01	1.28 (0.80-2.05)
rs582757	TNFAIP3	0.056	0.060	0.063	7.20E-01	1.08 (0.71-1.63)	3.70E-01	1.13 (0.86-1.48)
rs2451258	TAGAP	0.029	0.021	0.021	3.14E-01	0.72 (0.37-1.38)	1.05E-01	0.72 (0.48-1.07)
rs2700987	ELMO1	0.094	0.109	0.094	2.87E-01	1.19 (0.86-1.63)	9.86E-01	1.00 (0.81-1.25)
rs11795343	DDX58	0.224	0.241	0.257	4.23E-01	1.10 (0.87-1.38)	1.92E-02	1.19 (1.03-1.39)
rs10979182	KLF4	0.399	0.442	0.416	8.14E-02	1.19 (0.98-1.45)	2.89E-01	1.07 (0.94-1.22)
rs1250546	ZMIZ1	0.473	0.417	0.422	2.43E-02	0.80 (0.66-0.97)	1.65E-03	0.82 (0.72-0.93)
rs645078	RPS6KA4, PRDX5	0.239	0.234	0.239	8.33E-01	0.98 (0.78-1.23)	9.94E-01	1.00 (0.86-1.16)
rs4561177	ZC3H12C	0.365	0.371	0.382	8.24E-01	1.02 (0.84-1.25)	2.95E-01	1.07 (0.94-1.22)
rs3802826	ETS1	0.269	0.301	0.292	1.45E-01	1.17 (0.95-1.45)	1.12E-01	1.12 (0.97-1.29)
rs2066819	STAT2, IL23A	0.046	0.027	0.037	6.15E-02	0.58 (0.33-1.03)	2.01E-01	0.81 (0.59-1.12)
rs8016947	NFKBIA	0.479	0.454	0.471	3.15E-01	0.90 (0.74-1.10)	6.23E-01	0.97 (0.85-1.10)
rs367569	PRM3, SOCS1	0.094	0.081	0.099	3.59E-01	0.85 (0.60-1.21)	5.87E-01	1.06 (0.86-1.31)
rs12445568	PRSS53, FBXL19	0.085	0.093	0.066	5.77E-01	1.10 (0.78-1.54)	2.60E-02	0.76 (0.60-0.97)
rs28998802	NOS2	0.009	0.010	0.009	8.09E-01	1.13 (0.41-3.11)	9.97E-01	1.00 (0.50-1.99)
rs963986	PTRF, STAT3, STAT5A/B	0.372	0.442	0.377	4.18E-03	1.33 (1.09-1.63)	7.89E-01	1.02 (0.89-1.16)
rs11652075	CARD14	0.409	0.440	0.413	2.17E-01	1.13 (0.93-1.38)	7.98E-01	1.02 (0.89-1.16)
rs545979	POL1, STARD6, MBD2	0.024	0.029	0.022	5.31E-01	1.21 (0.67-2.19)	6.97E-01	0.92 (0.60-1.40)
rs892085	ILF3, CARM1	0.275	0.285	0.260	6.54E-01	1.05 (0.85-1.30)	2.92E-01	0.93 (0.80-1.07)
rs1056198	RNF114	0.315	0.308	0.341	7.51E-01	0.97 (0.78-1.19)	8.67E-02	1.13 (0.98-1.29)
rs4821124	UBE2L3	0.357	0.375	0.371	4.40E-01	1.08 (0.88-1.33)	3.80E-01	1.06 (0.93-1.21)

AD : Atopic Dermatitis (アトピー性皮膚炎), Psv : psoriasis vulgaris (尋常性乾癬) E:exponential notation 「E-01」で「マイナス乗」を示す

自己免疫疾患、自己免疫内分泌疾患との関与が示唆されている遺伝子



■: 疾患との関連性が示唆されている遺伝子 ■: 治療薬の標的となっているシグナリング経路

自己免疫疾患、自己免疫内分泌疾患は多くの遺伝子、シグナリング経路が共通している

AIT: Autoimmune thyroid disease (自己免疫性甲状腺疾患), CD: coeliac disease (セリアック病), Ps: Psoriasis (乾癬), RA: Rheumatoid arthritis (関節リウマチ), SLE: Systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス), T1DM: Type 1 diabetes mellitus (1型糖尿病)

Zhernakova A, et al. Nat Rev Endocrinol. 2013; 9:646-59.



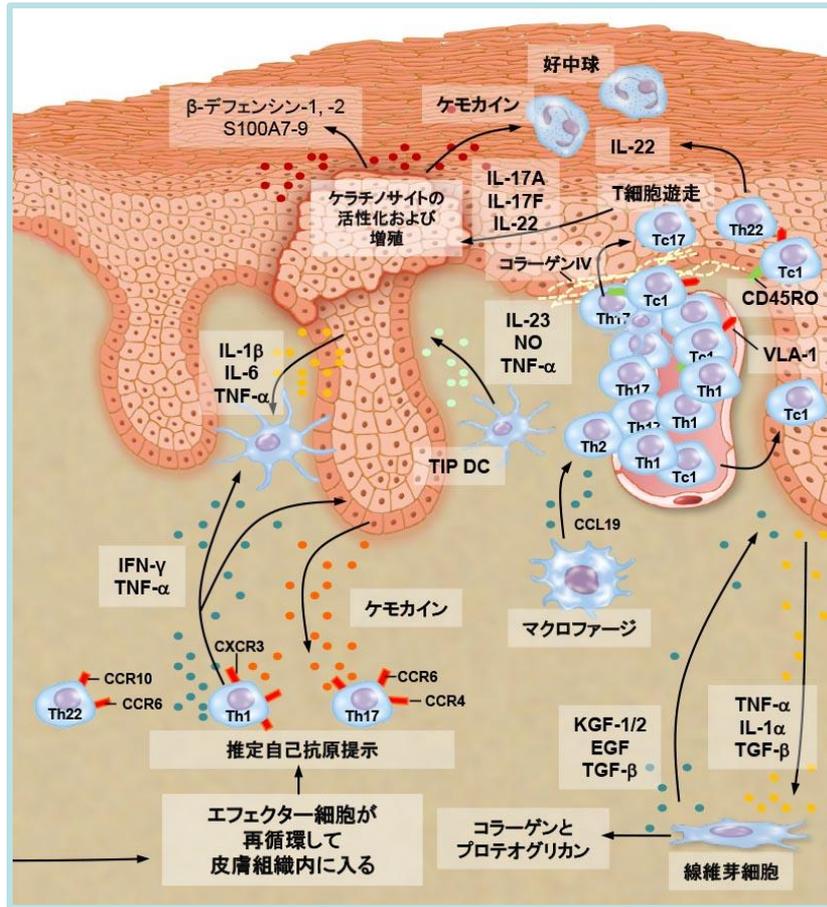
乾癬におけるマイクロRNA (miRNA) の発現レベル

miRNA	発現レベル	機能	ターゲット遺伝子
miR-125b	↓	ケラチノサイトの増殖抑制	FGFR2
miR-203	↑	ケラチノサイトの増殖促進	SOCS3
miR-221/222	↑	TIMP3の発現レベル抑制	TIMP3

- miRNAは、新たに発見された小分子量のタンパク質非コードRNA分子で、ターゲット遺伝子 mRNAの3'非翻訳領域に結合することでターゲット遺伝子の発現を調節する
- ターゲット遺伝子mRNAの3'非翻訳領域にmiRNAが結合することで、配列相補性の程度に応じてmRNAの切断または翻訳抑制が生じる
- miRNAは、すべてのタンパク質コードmRNAの3分の1以上を制御すると推定される。したがって、miRNAはほとんどの生物学的現象の調節にかかわる可能性がある
- miR-203は、皮膚においてその特徴が最も詳しく解明されているmiRNAである。miR-203は表皮基底細胞のp63遺伝子の発現を抑制することで、基底細胞から有棘細胞への分化を制御する
- 乾癬、アトピー性皮膚炎、メラノーマなどの皮膚疾患には数種類のmiRNAが関与している。研究が進めば、さらに多くの皮膚疾患でmiRNAの関与が明らかになる可能性がある
- miRNAは皮膚疾患治療における有望な治療ターゲットである

疾患の進行と維持

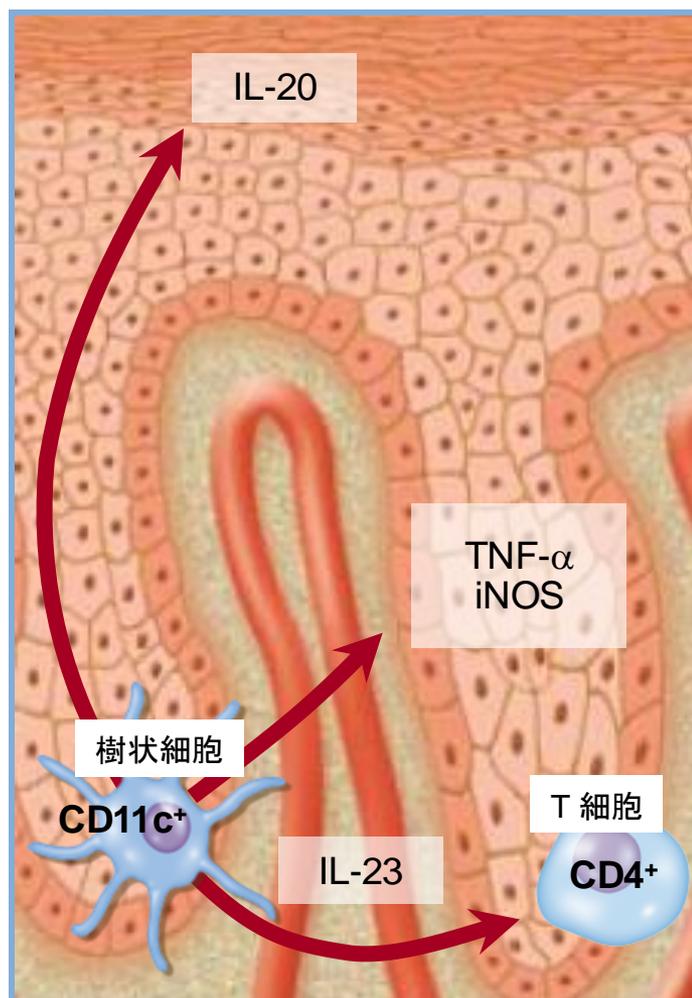
疾患の進行と維持



- 強力な抗原提示細胞である樹状細胞であるTIP-DCが炎症性因子 (TNF- α 、NO)を産生
- エフェクターT細胞がIL-17A、IL-17F、IL-22、IFN- γ 、TNFを産生
- T細胞が真皮から表皮に遊走する
- T細胞は真皮上層でDCとともにリンパ濾胞様構造を形成
- ケラチノサイトが活性化されて増殖し、多様な因子を産生
- ケラチノサイト、線維芽細胞、内皮細胞によるフィードバックループが病変形成に寄与

DC: Dendritic cell (樹状細胞), IFN: Interferon (インターフェロン), IL: Interleukin (インターロイキン), NO: Nitric oxide (一酸化窒素), Th: Helper T cell (ヘルパーT細胞), TIP-DC: TNF- α iNOS producing dendritic cell (TNF- α /iNOS産生樹状細胞), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

乾癬病変部の樹状細胞

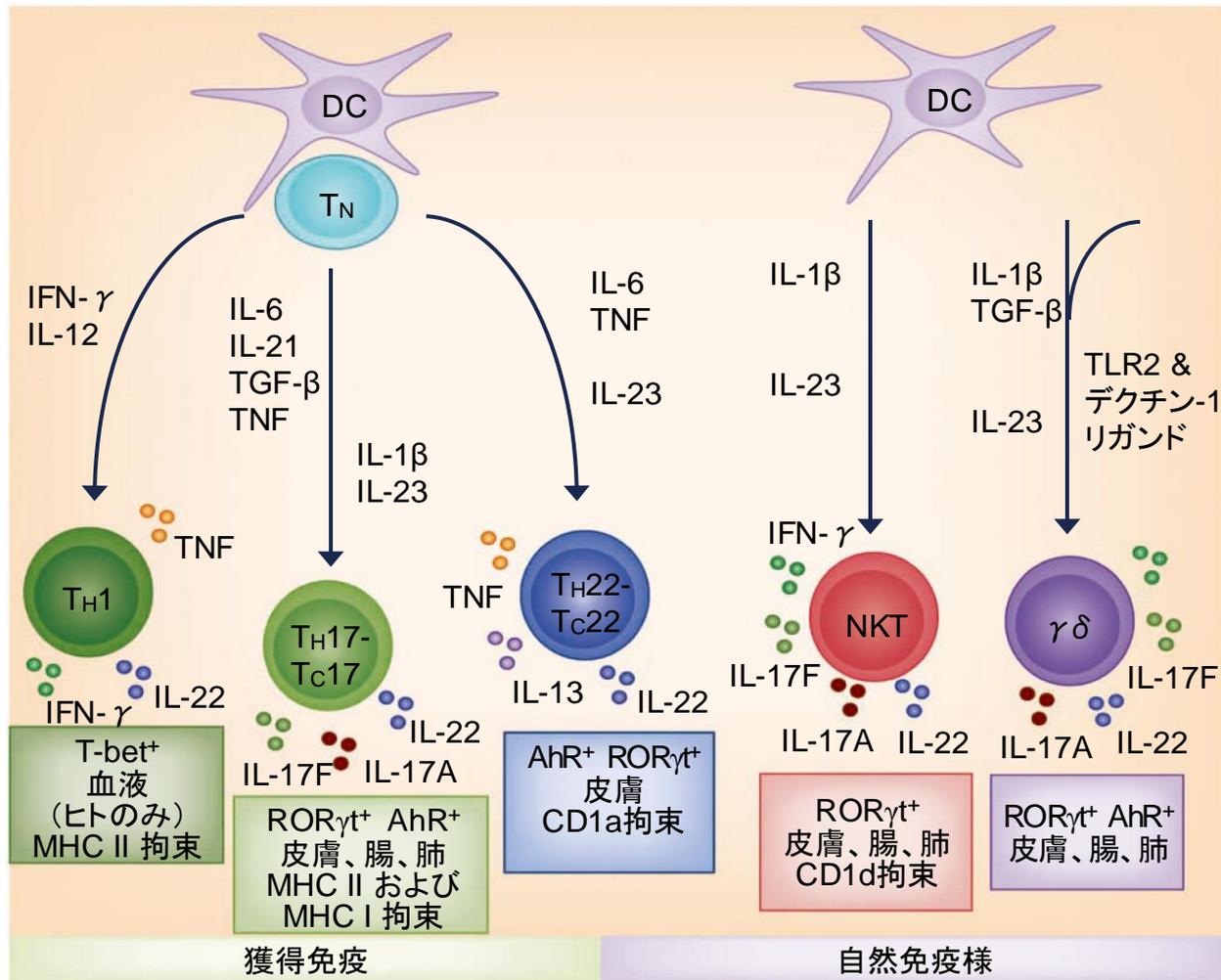


- CD11c⁺ TIP-DCは真皮に最も多く存在する樹状細胞であり、乾癬病変では大幅に増加する
- 高値のTNF-αとiNOSを分泌する（炎症、血管拡張を引き起こす）
- 以下の物質も産生すると考えられる
 - IL-20（ケラチノサイトを活性化する）
 - IL-23（ナイーブCD4⁺T細胞をTh17に分化させる）
- 抗原提示細胞としても機能すると考えられる

樹状細胞はケラチノサイトとT細胞の双方を活性化すると考えられる

IL: Interleukin (インターロイキン), iNOS: Inducible nitric oxide synthase (誘導型一酸化窒素合成酵素), TIP-DC: TNF-α iNOS producing dendritic cell (TNF-α/iNOS産生樹状細胞), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

IL-22産生T細胞

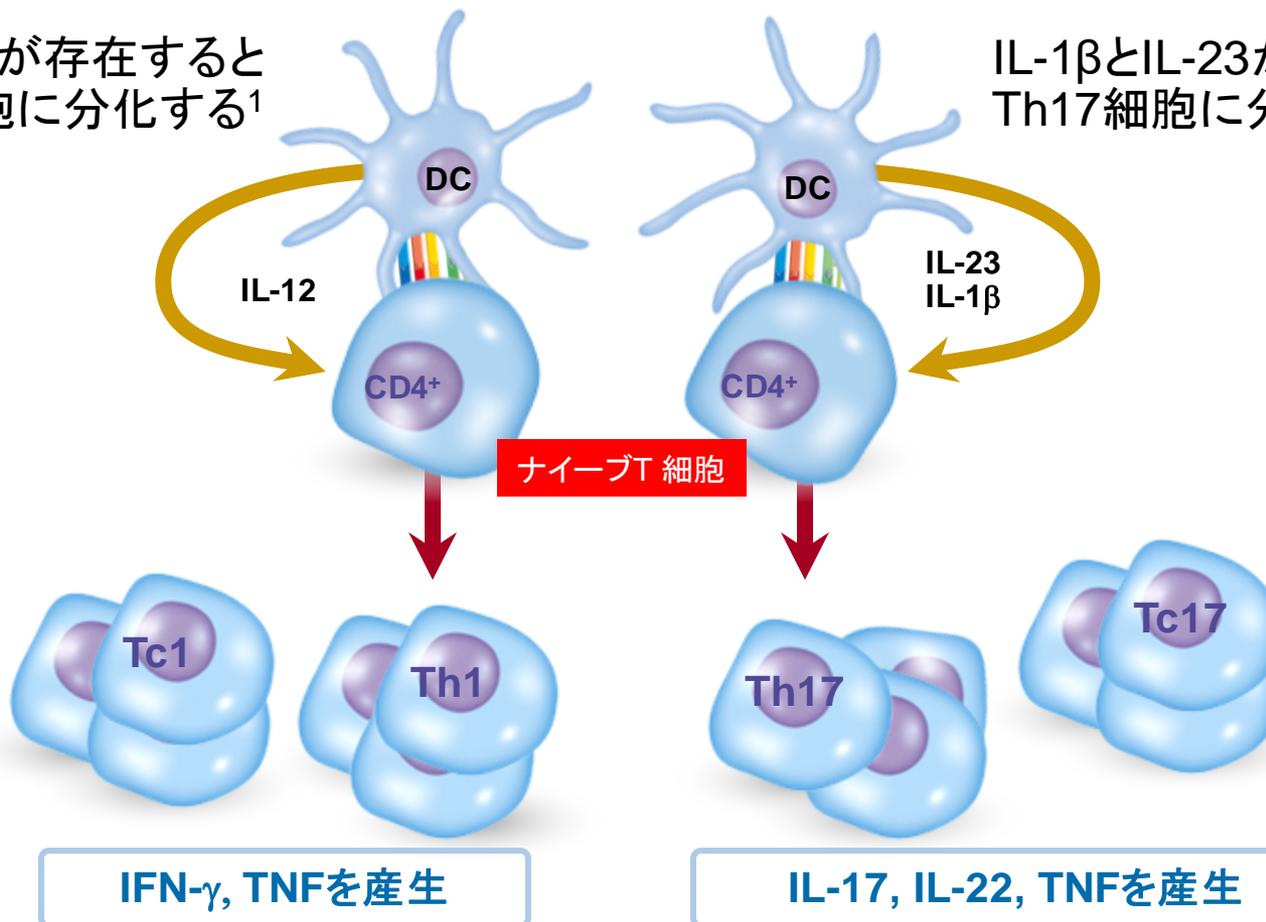


AhR: Aryl hydrocarbon receptor (アリール炭化水素受容体), DC: Dendritic cell (樹状細胞), IFN: Interferon (インターフェロン), IL: Interleukin (インターロイキン), MHC: Major histocompatibility complex (主要組織適合性複合体), NKT: Natural killer T (ナチュラルキラーT細胞), Tc: Cytotoxic T lymphocyte (キラーT細胞), TGF: Transforming growth factor (トランスフォーミング成長因子), Th: Helper T cell (ヘルパーT細胞), TLR: Toll-like receptor (Toll様受容体), Tn: Naive T (ナイーブT細胞), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

Th1/Th17とIL-12 / IL-23

IL-12が存在すると
Th1細胞に分化する¹

IL-1βとIL-23が存在すると
Th17細胞に分化する^{2,3}

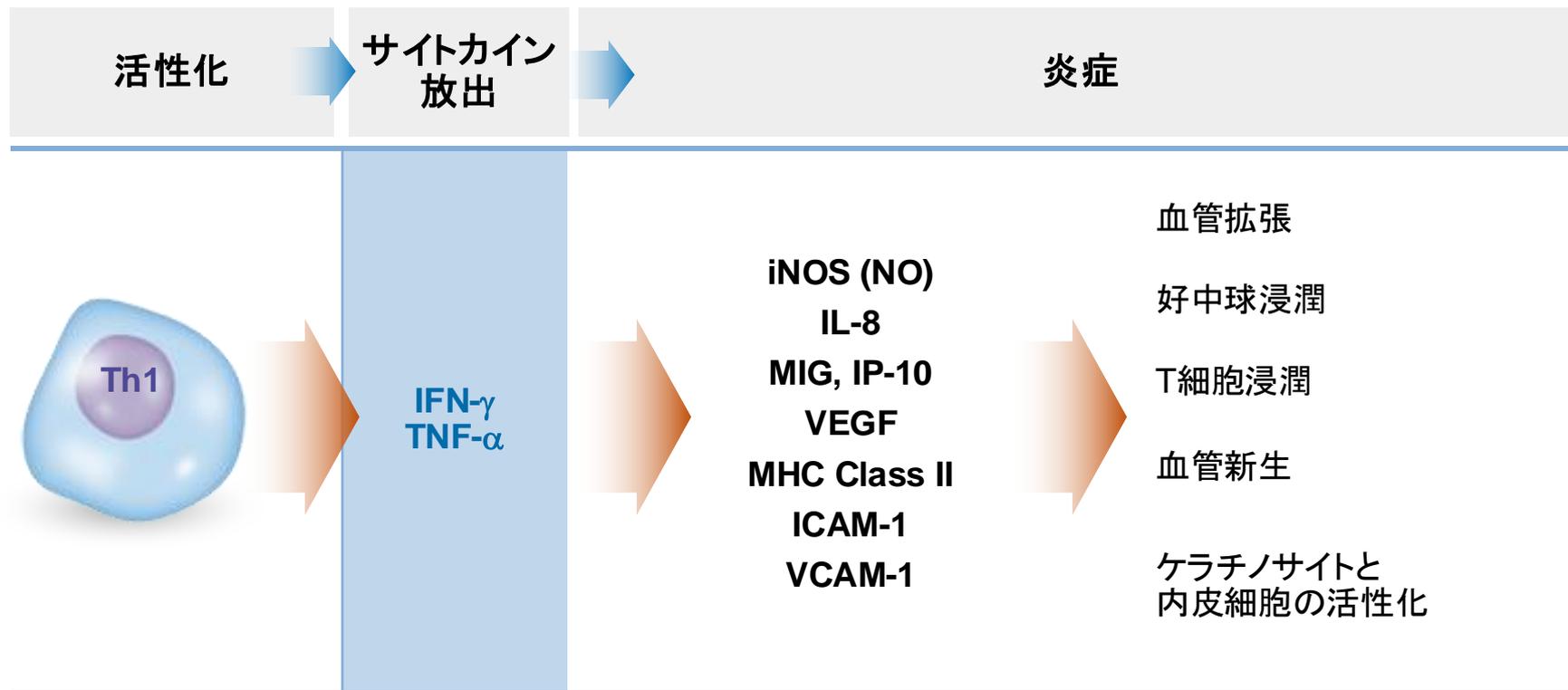


サイトカインIL-12とIL-23の存在によりTh1とTh17への分化
が誘導される

DC: Dendritic cell (樹状細胞), IFN: Interferon (インターフェロン), IL: Interleukin (インターロイキン),
Th: Helper T cell (ヘルパーT細胞), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

1. Gately MK, et al. Annu Rev Immunol. 1998;16:495-521.
2. Kryczek I, et al. J Immunol. 2008;181:4733-41.
3. Wilson NJ, et al. Nat Immunol. 2007; 8:950-7.

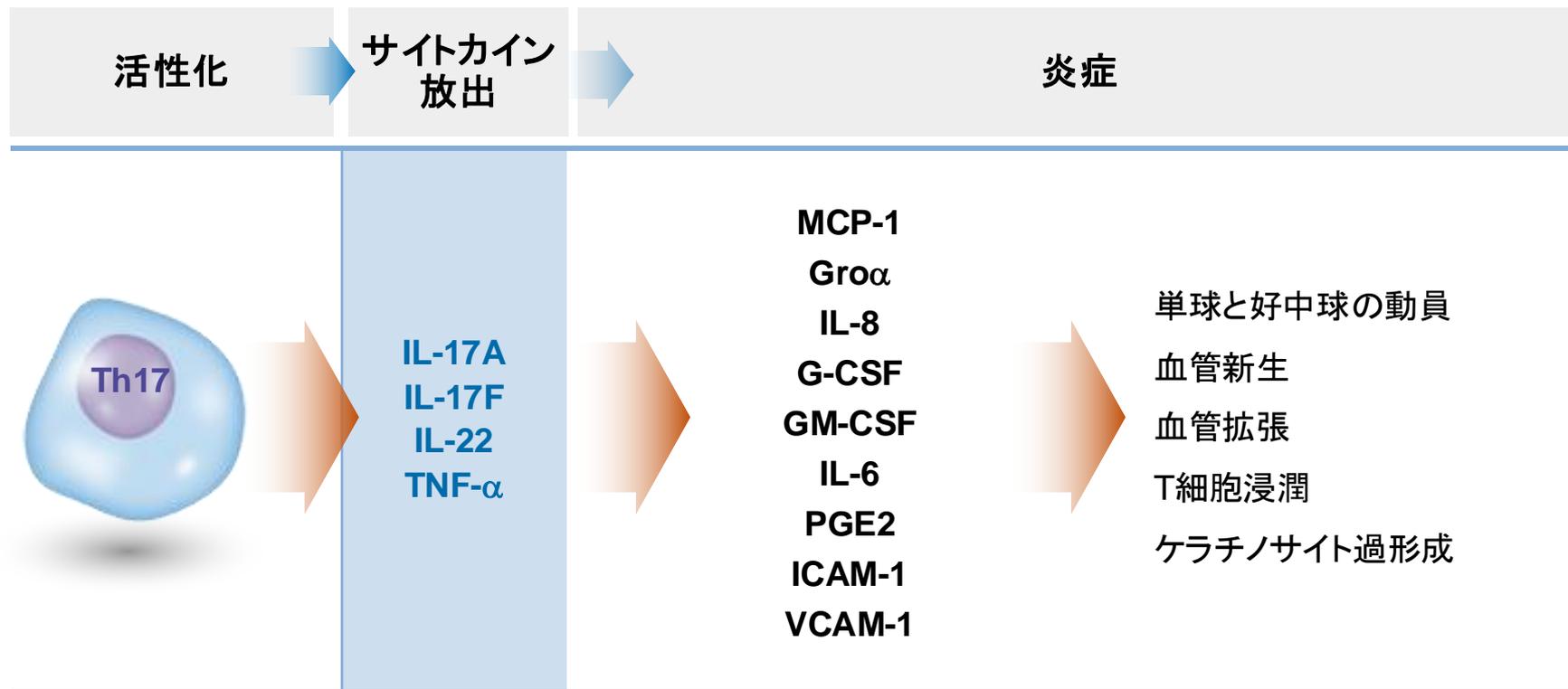
Th1サイトカインと炎症



Th1サイトカインは乾癬病変部での炎症を促進する

ICAM: Inter Cellular Adhesion Molecules (細胞接着分子), IFN: Interferon (インターフェロン), IL: Interleukin (インターロイキン),
iNOS: Inducible nitric oxide synthase (誘導型一酸化窒素合成酵素), IP: IFN- γ -inducible protein (IFN- γ 誘導性タンパク),
MHC: Major histocompatibility complex (主要組織適合性抗原), MIG: Monokine induced by IFN- γ , TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子),
VCAM: Vascular cell adhesion molecule (血管細胞接着分子), VEGF: Vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

Th17サイトカインによる 炎症とケラチノサイト過形成



Th17サイトカインは乾癬病変部での炎症とケラチノサイト過形成を促進する

G-CSF: Granulocyte colonystimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子), GM-CSF: Granulocyte macrophage colonystimulating factor (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子), Gro: Growth-related oncogene, ICAM: Inter Cellular Adhesion Molecules (細胞接着分子), IL: Interleukin (インターロイキン),

MCP: Monocyte chemoattractant protein (単球走化性タンパク質), MHC: Major histocompatibility complex (主要組織適合性抗原),

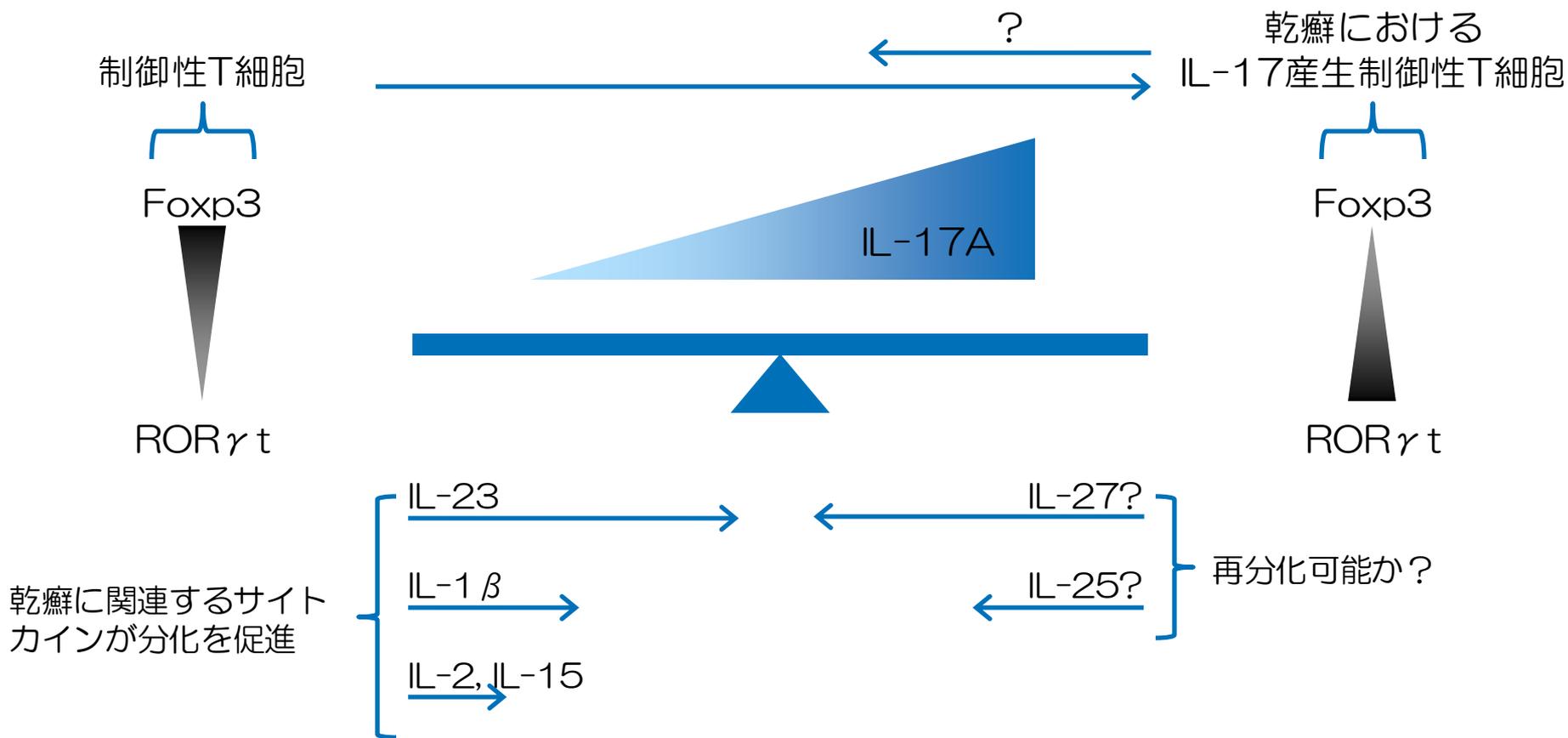
PGE2: Prostaglandin (プロスタグランジンE2), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子), VCAM: Vascular cell adhesion molecule (血管細胞接着分子)

IL-17産生細胞に関する知見¹

- IL-17は乾癬をはじめとする様々な炎症性疾患で重要な役割を担っていると考えられている
- 様々な免疫担当細胞からIL-17が産生されることが報告されている²⁻⁴
 - Th17細胞、CD8+ T細胞
 - $\gamma\delta$ T細胞、iNKT細胞
 - NK細胞、リンパ組織誘導細胞(LTi)、グループ3自然リンパ球(ILC3)
 - マクロファージ、脂肪細胞、好中球

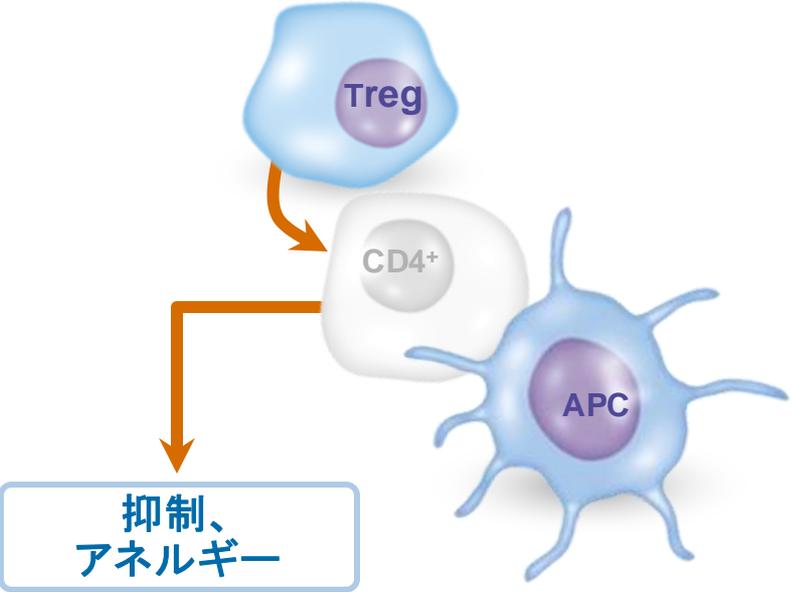
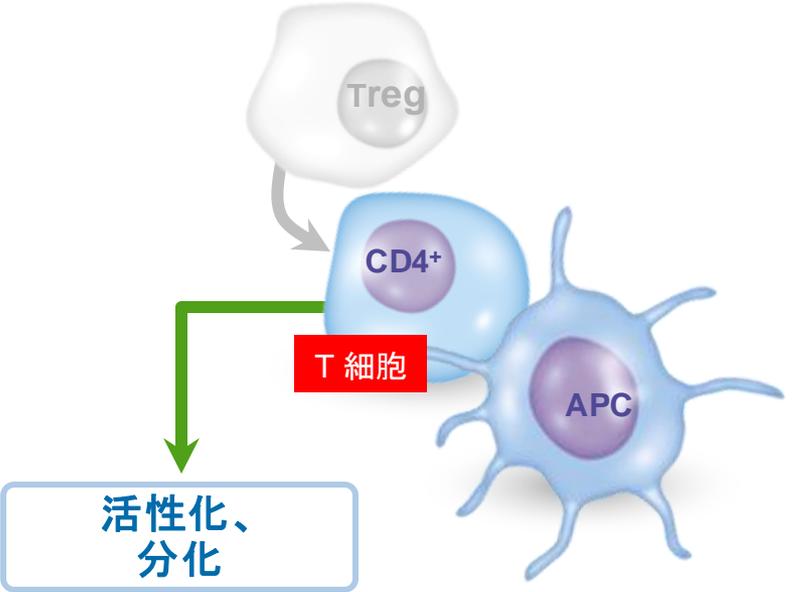
IL: Interleukin, ILC: Innate Lymphoid Cell, iNKT: invariant Natural Killer T cells, LTi: Lymphoid Tissue inducer

乾癬におけるIL-17産生制御性T細胞



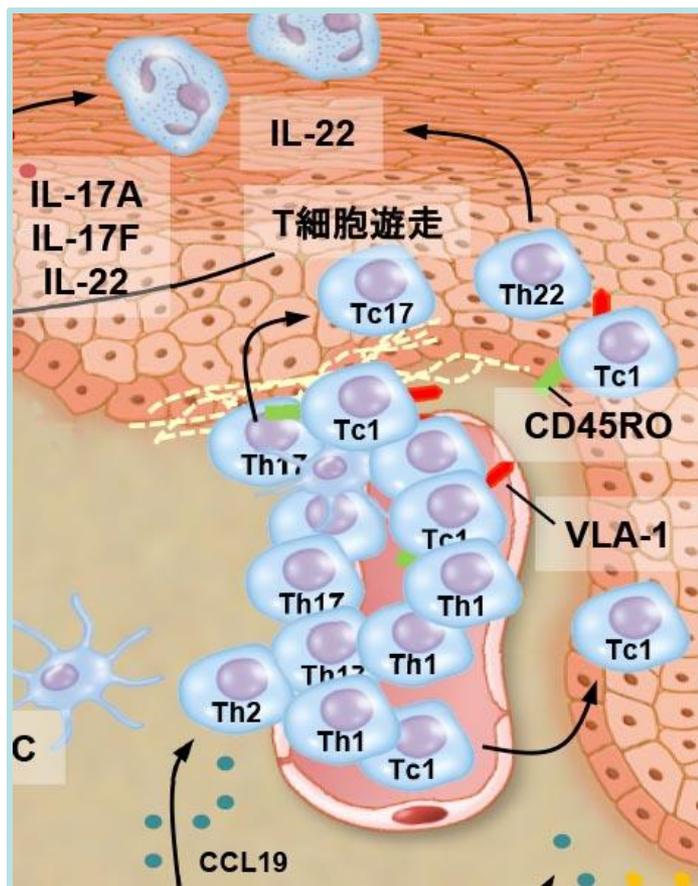
制御性T細胞 (Treg) は、主にIL-23によりIL-17産生制御性T細胞へと変換される可能性が報告されている

乾癬の制御性T細胞 (Treg) による制御

正常な皮膚	乾癬の皮膚
<p>Treg がエフェクターT細胞の活性化と分化を抑制する</p>	<p>Treg の活性が1/8に低下 免疫制御が障害される</p>
	

乾癬では、Tregが正常に機能していない

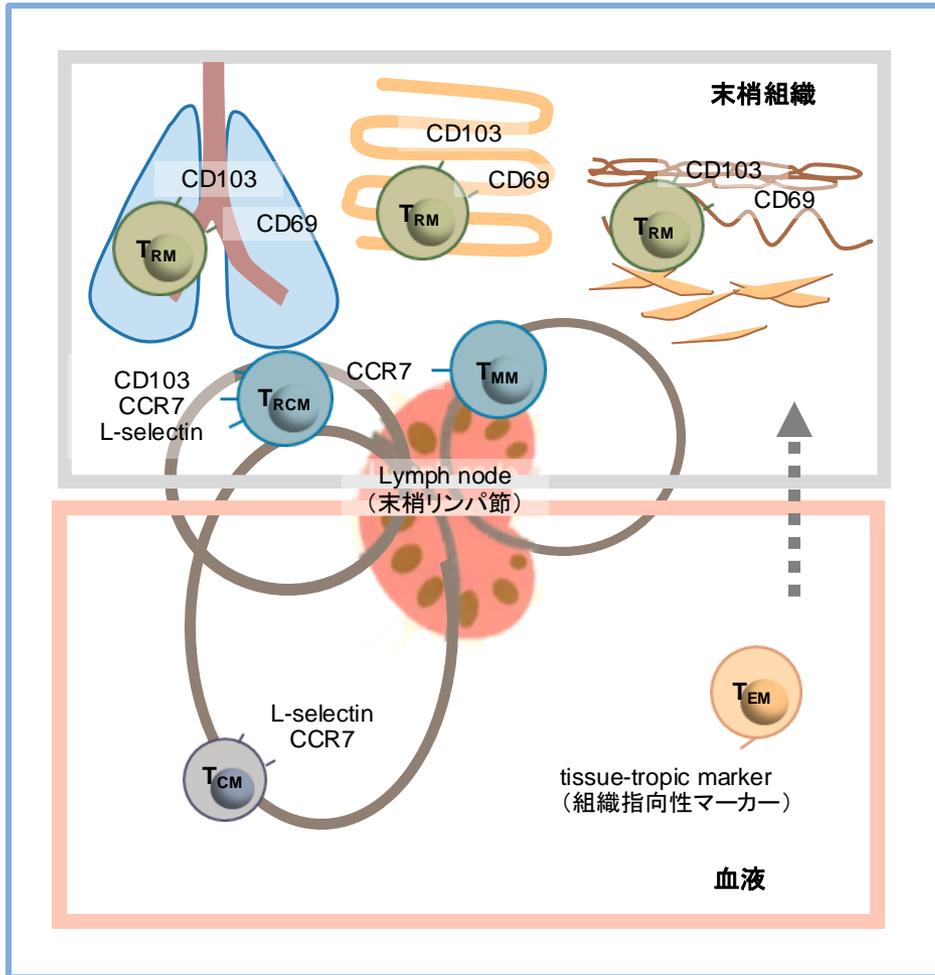
真皮から表皮へのT細胞の遊走



- 乾癬患者の真皮におけるT細胞の集積は以下の物質の相互作用によって制御される
 - T細胞膜上の $\alpha 1\beta 1$ インテグリン (VLA-1)
 - 表皮基底膜内のコラーゲンIV
- 上記の相互作用の遮断は乾癬の進行を抑制することがマウスモデルで示されている

真皮上層でのT細胞の集積は乾癬の病態における重要なイベントである

メモリーT細胞の動態に応じた分画



- Central memory T細胞(T_{CM})、migratory memory T細胞(T_{MM})、recirculating memory T細胞(T_{RCM}):
血中、リンパ組織、末梢組織を異なる動態をもって循環する。
- Effector memory T細胞(T_{EM}):
主に血中に存在し、炎症を起こした組織にその組織向性に応じて動員されると考えられる。
- Resident memory T細胞(T_{RM}):
いったん組織に移行したあと、循環に戻ることなく組織にとどまり続ける。

皮膚疾患の臨床像と関与するT細胞の表現型

菌状息肉症



皮膚悪性T細胞: T_{RM}

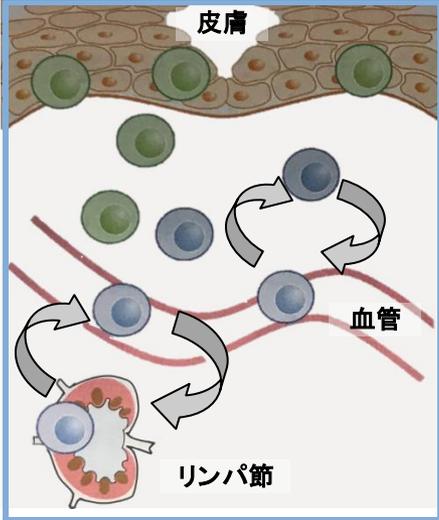
病変部にのみ分布し、境界明瞭な皮疹に関与

固定薬疹



尋常性乾癬





Sézary症候群



皮膚悪性T細胞: T_{CM}

血管やリンパ管を循環し、びまん性紅斑に関与

播種状紅斑丘疹型薬疹



膿疱性乾癬



境界明瞭な皮疹と T_{RM}

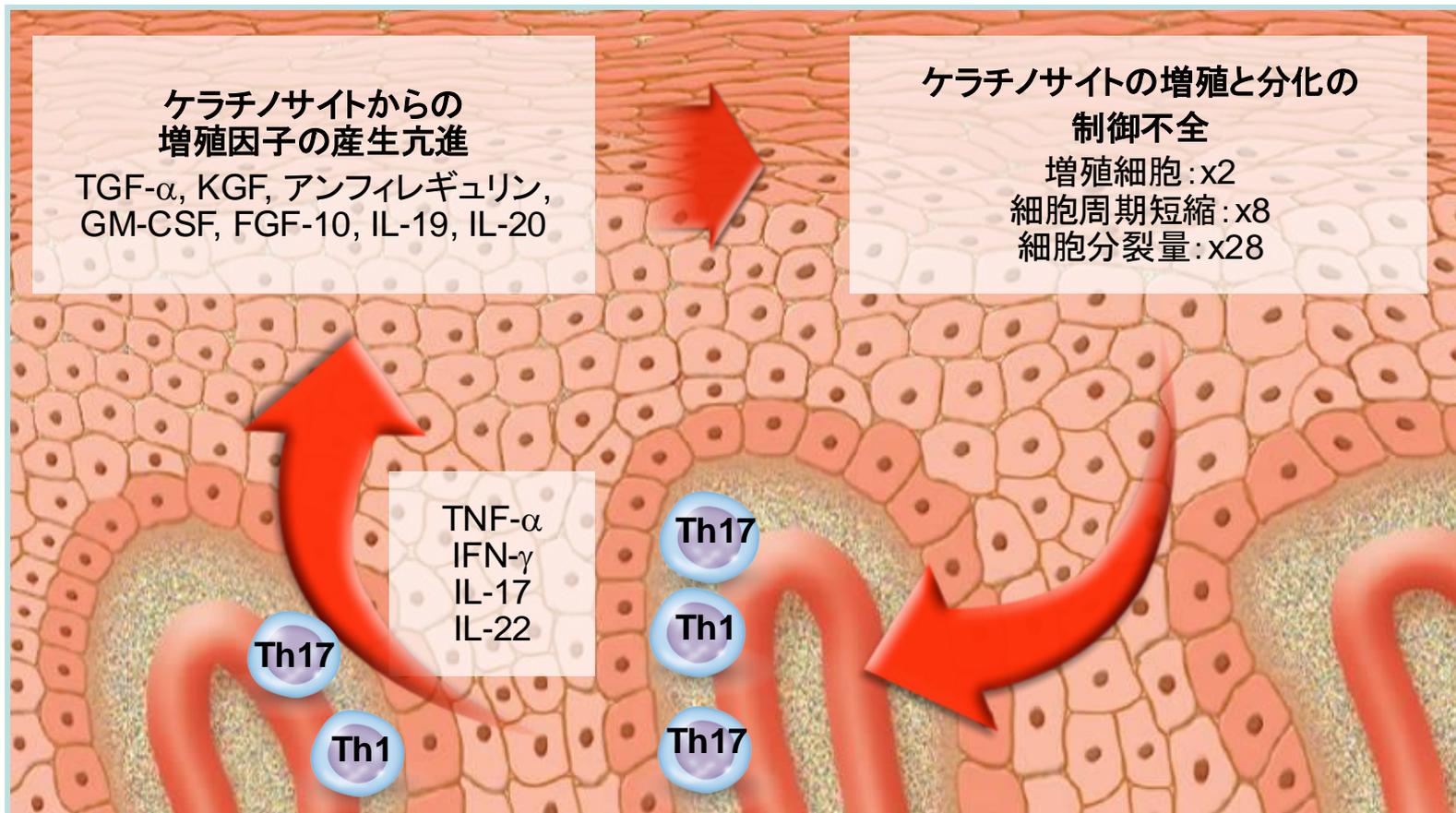
びまん性紅斑と T_{CM}

乾癬の臨床上的表現型の違いは、メモリーT細胞の関与の違いによって説明できる可能性がある。

乾癬におけるResident memory T細胞

- CD49a⁺表皮T細胞がIFN- γ 産生傾向を、CD49a⁻表皮T細胞がIL-17産生傾向を有する。乾癬では、CD8⁺CD49a⁺T細胞の割合が高い¹⁾
- IFN- γ やIL-10と比較してIL-17A産生傾向が強いほど皮疹再発が早い²⁾
- 乾癬の病変部、非病変部においてCD8⁺CD103⁺T_{RM}が多く分布する³⁾
- CD8⁺CD103⁺T_{RM}は、IL-17A産生傾向が高く⁴⁾、皮疹を形成していない部位でもIL-17産生CD8⁺CD103⁺T_{RM}が分布する³⁾
- CD8⁺CD103⁺T_{RM}は、乾癬の病勢と関連している可能性が示唆されている^{3, 4)}

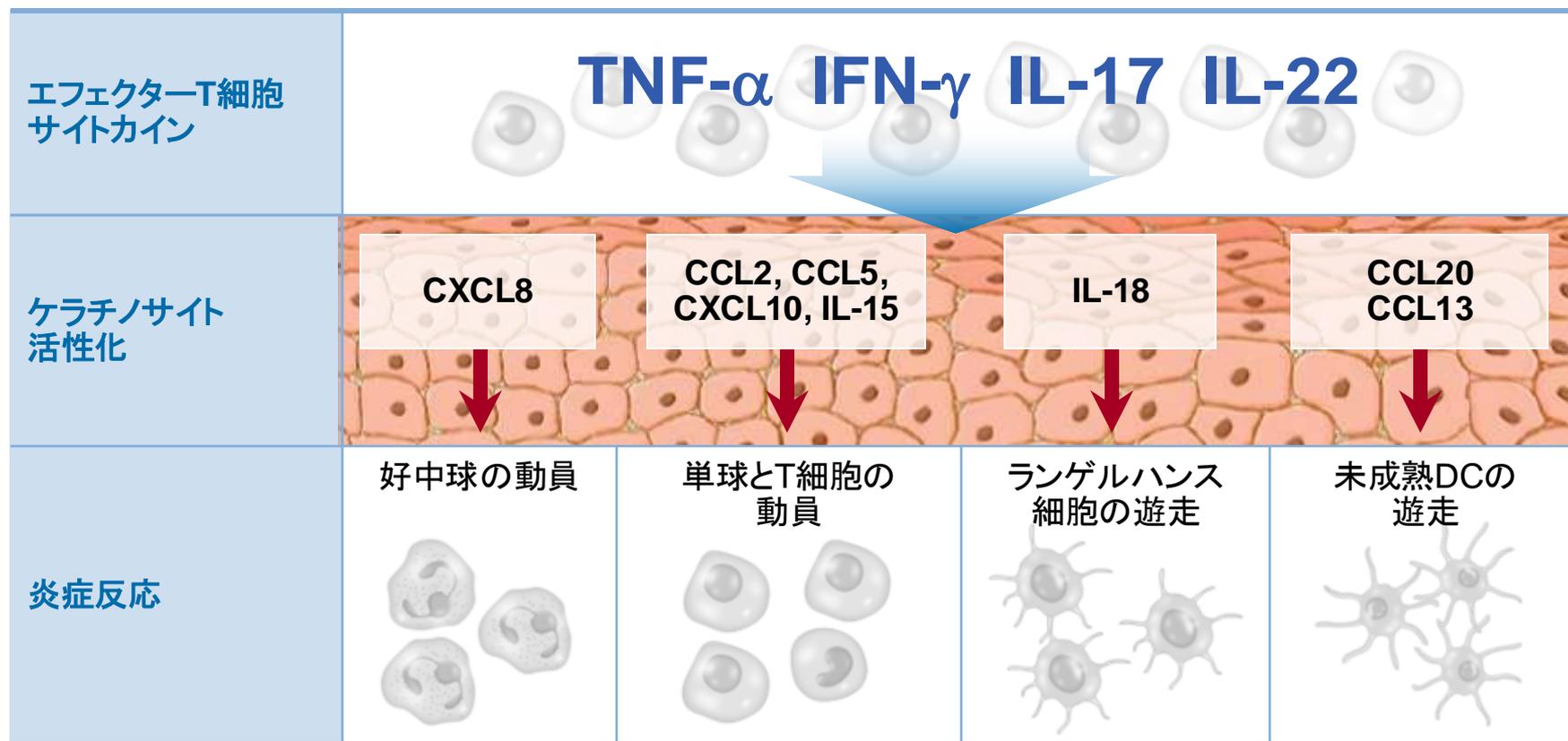
サイトカインとケラチノサイト過増殖



T細胞からのサイトカインはケラチノサイト過増殖を促進する。
中でもIL-22は転写因子STAT3を介して、ケラチノサイトを増殖させる^{1,2}

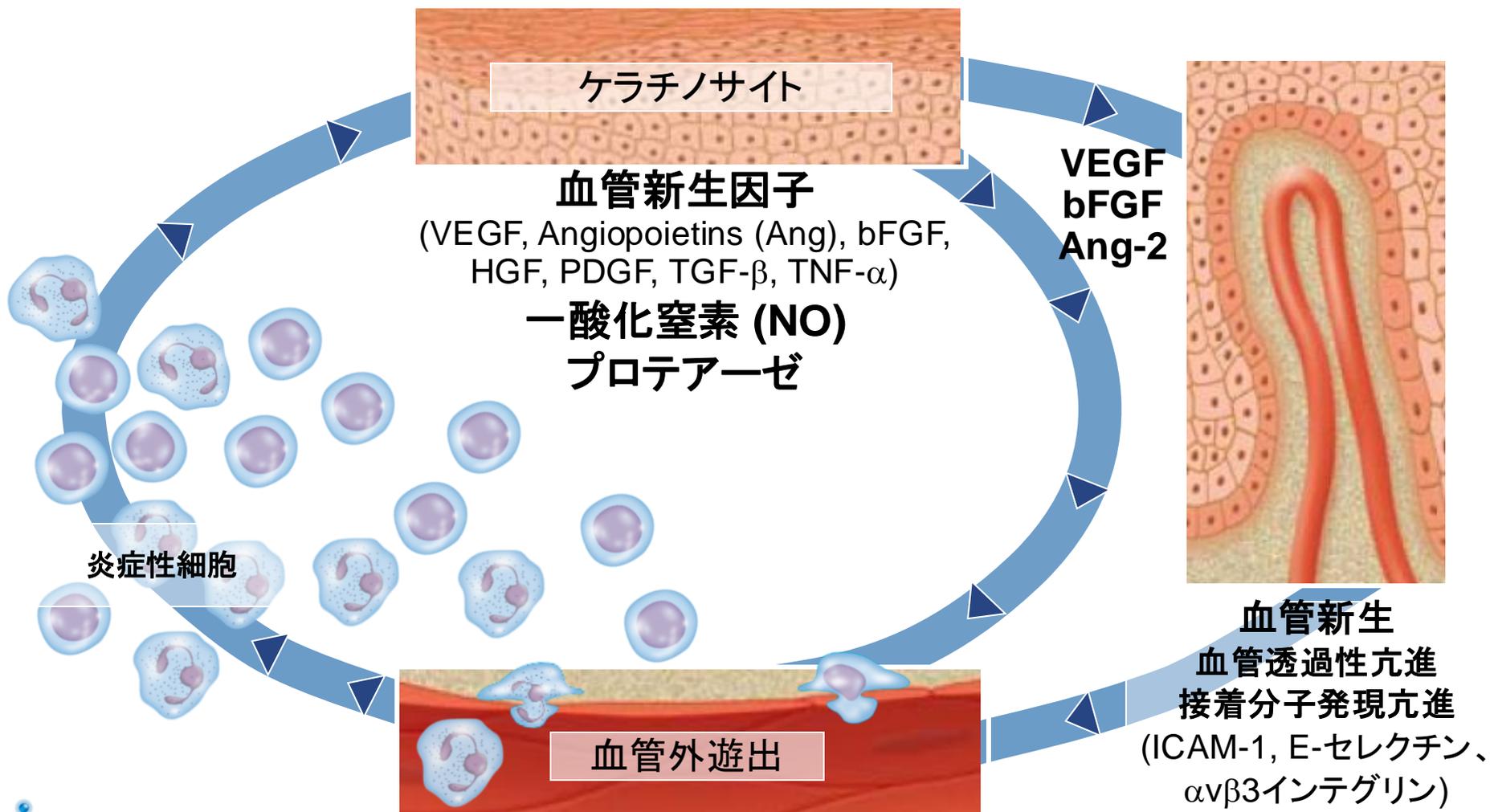
FGF: Fibroblast growth factor (線維芽細胞成長因子), GM-CSF: Granulocyte macrophage colonystimulating factor (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子),
IFN: Interferon (インターフェロン), IL: Interleukin (インターロイキン), KGF: Keratinocyte growth factor (ケラチノサイト成長因子),
TGF: Transforming growth factor (トランスフォーミング成長因子), Th: Helper T cell (ヘルパーT細胞), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

ケモカイン・サイトカインによる炎症促進活性



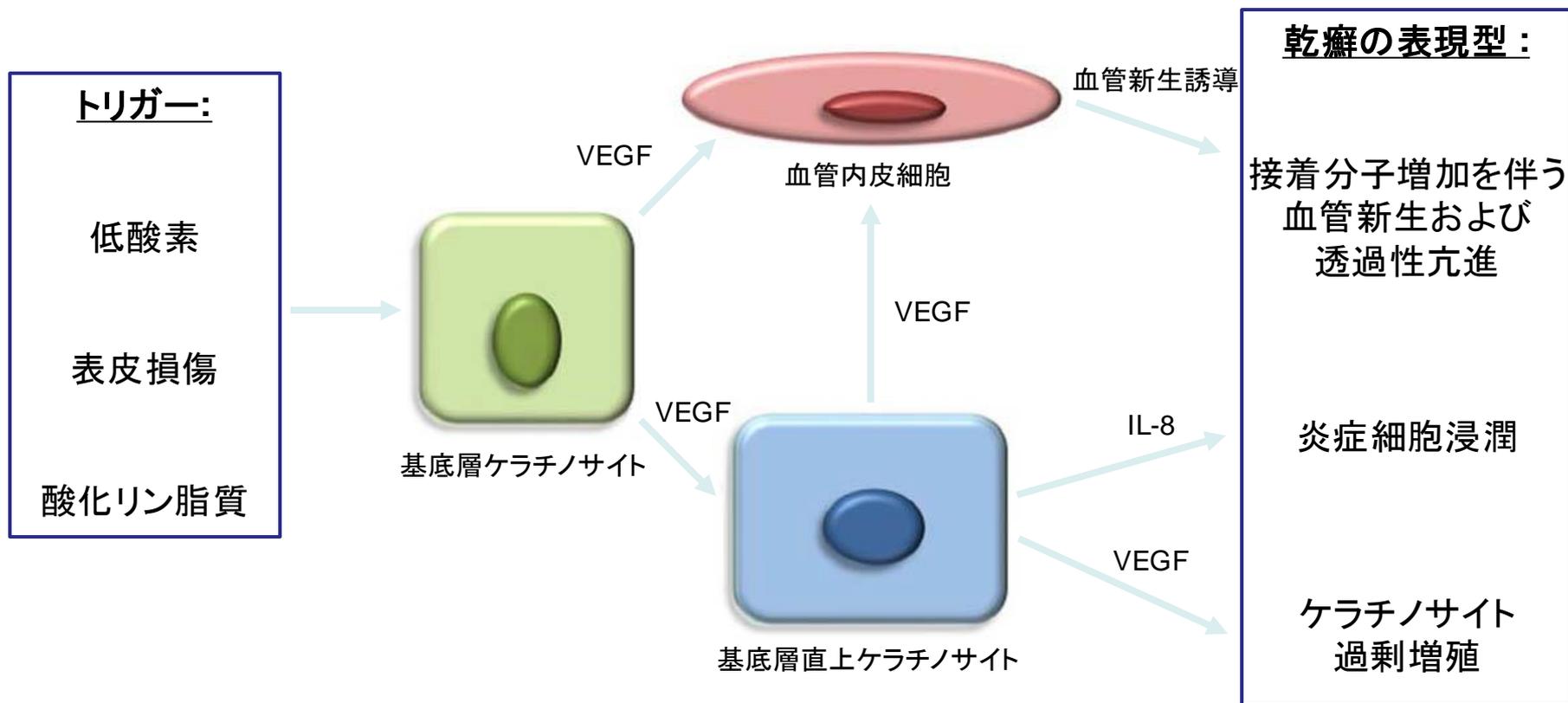
T細胞はケラチノサイトに作用する

血管因子および血管新生の役割



FGF: Fibroblast growth factor (線維芽細胞成長因子), HGF: Hepatocyte growth factor (肝細胞成長因子), PDGF: Platelet derived growth factor (血小板由来成長因子), TGF: Transforming growth factor (トランスフォーミング成長因子), TNF: Tumor necrosis factor (瘍壊死因子), VEGF: Vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

血管新生因子と乾癬



血管新生因子が乾癬の皮疹形成を促進する

IL: Interleukin (インターロイキン), VEGF: Vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

乾癬と動脈硬化に共通の血管新生因子①

血管新生因子	乾癬で示唆される役割	アテローム性動脈硬化で示唆される役割
VEGF	<ul style="list-style-type: none"> 乾癬ケラチノサイトによる過剰発現 内皮細胞増殖、遊走および生存の促進 毛細血管透過性の増加 表皮過形成の要因 トランスジェニックマウスにて乾癬様皮疹が発症する ケラチノサイトによるVEGFの産生が酸化リン脂質によって亢進する可能性がある TNF-αとの相乗作用でE-セレクチンの発現を増加 特定のVEGF遺伝子多型が乾癬の発症に関する可能性がある 血中濃度とPASI スコアに正の相関 	<ul style="list-style-type: none"> プラーク内毛細血管からの血漿漏出の促進 症候性プラークおよびプラーク内出血と関連 単球/マクロファージの集積を促進 TNF-αとの相乗作用でE-セレクチンの産生およびsheddingの促進 内皮細胞および単球によるVEGFの産生が酸化リン脂質によって亢進する可能性がある 血中濃度の増加でACS患者での予後不良を予測 局所のVEGF遺伝子治療は心機能を適度に改善 VEGF拮抗薬の使用が動脈血栓塞栓症のリスク増加に関連
IL-8	<ul style="list-style-type: none"> 乾癬でのケラチノサイトによる過剰発現 血管形成の誘導および好中球、Tリンパ球の走化性の誘導 ケラチノサイト増殖促進 	<ul style="list-style-type: none"> 内皮細胞によるIL-8の産生が酸化リン脂質によって刺激される可能性 プラーク内血管新生に関与している可能性 Tリンパ球の走化性を誘導
TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> 乾癬病変部における過剰発現 血管内皮細胞を刺激してVEGFおよびIL-8、FGF産生を誘導し、E-セレクチンおよびVCAM-1、ICAM-1発現を誘導 ケラチノサイト、樹状細胞および繊維芽細胞を活性化 TNF-α阻害薬は乾癬治療に有効 	<ul style="list-style-type: none"> 血管内皮細胞を刺激してVEGFおよびIL-8、FGF産生を誘導し、E-セレクチンおよびVCAM-1、ICAM-1発現を誘導 可溶性E-セレクチンのsheddingを促進 マクロファージを刺激 血中濃度によりCADの重症度およびMIの再発リスクの予測が可能

ACS: Acute coronary syndrome (急性冠症候群), CAD: Coronary artery disease (冠動脈疾患), FGF: Fibroblast growth factor (線維芽細胞成長因子), ICAM: Inter Cellular Adhesion Molecules (細胞接着分子), IL: Interleukin (インターロイキン), MI: Myocardial infarction (心筋梗塞), PASI: Psoriasis area and severity index, TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子), VCAM: Vascular cell adhesion molecule (血管細胞接着分子), VEGF: Vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

乾癬と動脈硬化に共通の血管新生因子②

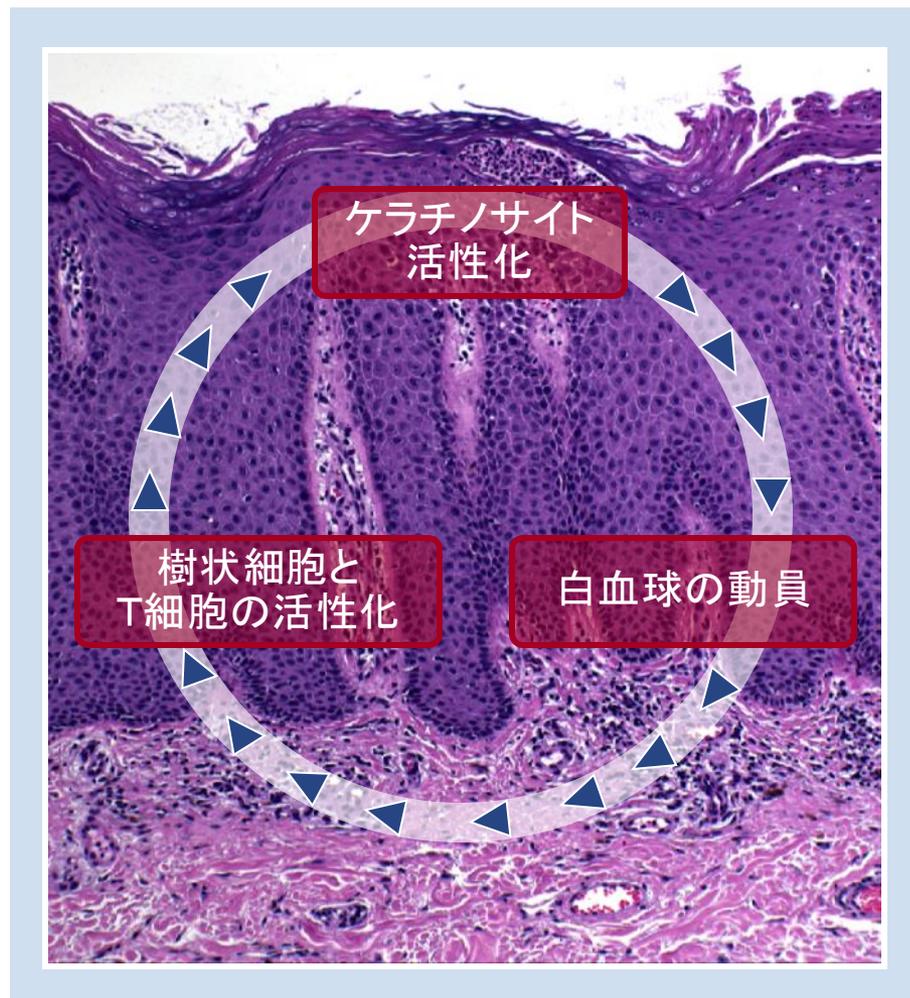
血管新生因子	乾癬で示唆される役割	アテローム性動脈硬化で示唆される役割
HIF-1 α	<ul style="list-style-type: none"> 低酸素状態で血管新生促進因子 (VEGF, PDGF, HGF, FGF, ETS-1) の転写を誘導 低酸素状態は、免疫細胞および活性化ケラチノサイトによる酸素消費量の増加と表皮肥厚による拡散距離の増加が潜在的な要因 	<ul style="list-style-type: none"> 低酸素状態で血管新生促進因子 (VEGF, PDGF, HGF, FGF, ETS-1) の転写を誘導 低酸素状態は、免疫細胞および活性化内皮細胞の酸素消費の増加とアテローム性動脈硬化プラークの肥厚による拡散距離の増加が潜在的な要因
IL-17	<ul style="list-style-type: none"> 乾癬病変部における過剰発現 内皮細胞の遊走および血管形成を促進 特にTNF-αとの共存下にて、線維芽細胞からのVEGFおよびIL-8の産生を亢進 ケラチノサイトを刺激 血中濃度とPASIスコアに関連あり 	<ul style="list-style-type: none"> 内皮細胞の遊走および血管形成を促進 特にTNF-αとの共存下にて、線維芽細胞からのVEGF、IL-8、MCP-1の産生を亢進 マクロファージによるTNFおよびIL-1β産生を増加 血管平滑筋細胞による可溶性ICAM-1の産生を誘導 ACS患者にて血中濃度が上昇
VCAM-1	<ul style="list-style-type: none"> 血管新生においてその発現が亢進 血管内皮細胞内腔表面に発現 炎症細胞表面においてリガンドに結合し、皮膚への移行を促進 	<ul style="list-style-type: none"> 血管新生においてその発現が亢進 平滑筋細胞および活性化内皮細胞に発現 炎症細胞に接着し、アテローム病変部への移行を促進 可溶性VCAM-1値による糖尿病患者でのアテローム性動脈硬化の予測が可能; ACS患者での将来的な心血管系イベントのリスクを示唆する可能性
E-selectin	<ul style="list-style-type: none"> 血管新生においてその発現が亢進 血管内皮細胞内腔表面に発現 炎症細胞表面に付着し、皮膚への移行を促進 	<ul style="list-style-type: none"> 血管新生においてその発現が亢進 炎症細胞に接着し、アテローム病変部への移行を促進 可溶性E-セレクチン値により安定CADを予測

ACS: Acute coronary syndrome (急性冠症候群), CAD: Coronary artery disease (冠動脈疾患), FGF: Fibroblast growth factor (線維芽細胞成長因子), HGF: Hepatocyte growth factor (肝細胞成長因子), HIF: Hypoxia inducible factor (低酸素誘導因子), ICAM: Inter Cellular Adhesion Molecules (細胞接着分子), IL: Interleukin (インターロイキン), MCP: Monocyte chemoattractant protein, PASI: Psoriasis area and severity index, PDGF: Platelet derived growth factor (血小板由来成長因子), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子), VCAM: Vascular cell adhesion molecule (血管細胞接着分子), VEGF: Vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

乾癬病態形成の悪循環

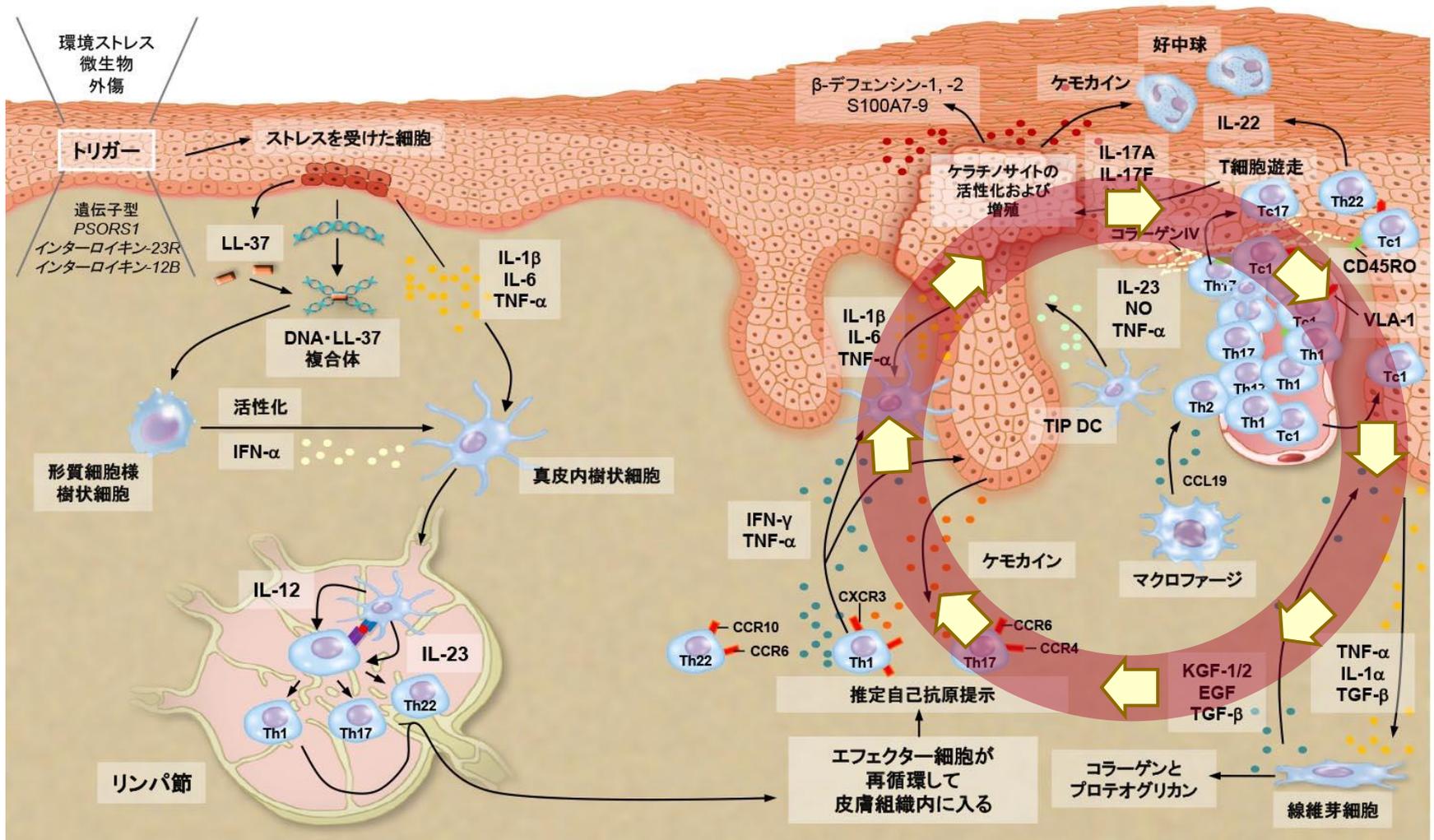
- 樹状細胞、リンパ球およびケラチノサイトは、相互作用により炎症を成立・持続させる「悪循環」に陥り、乾癬皮疹が生じ、持続する

T細胞/樹状細胞の浸潤、血管新生
および表皮の過形成が「悪循環」
の要素である

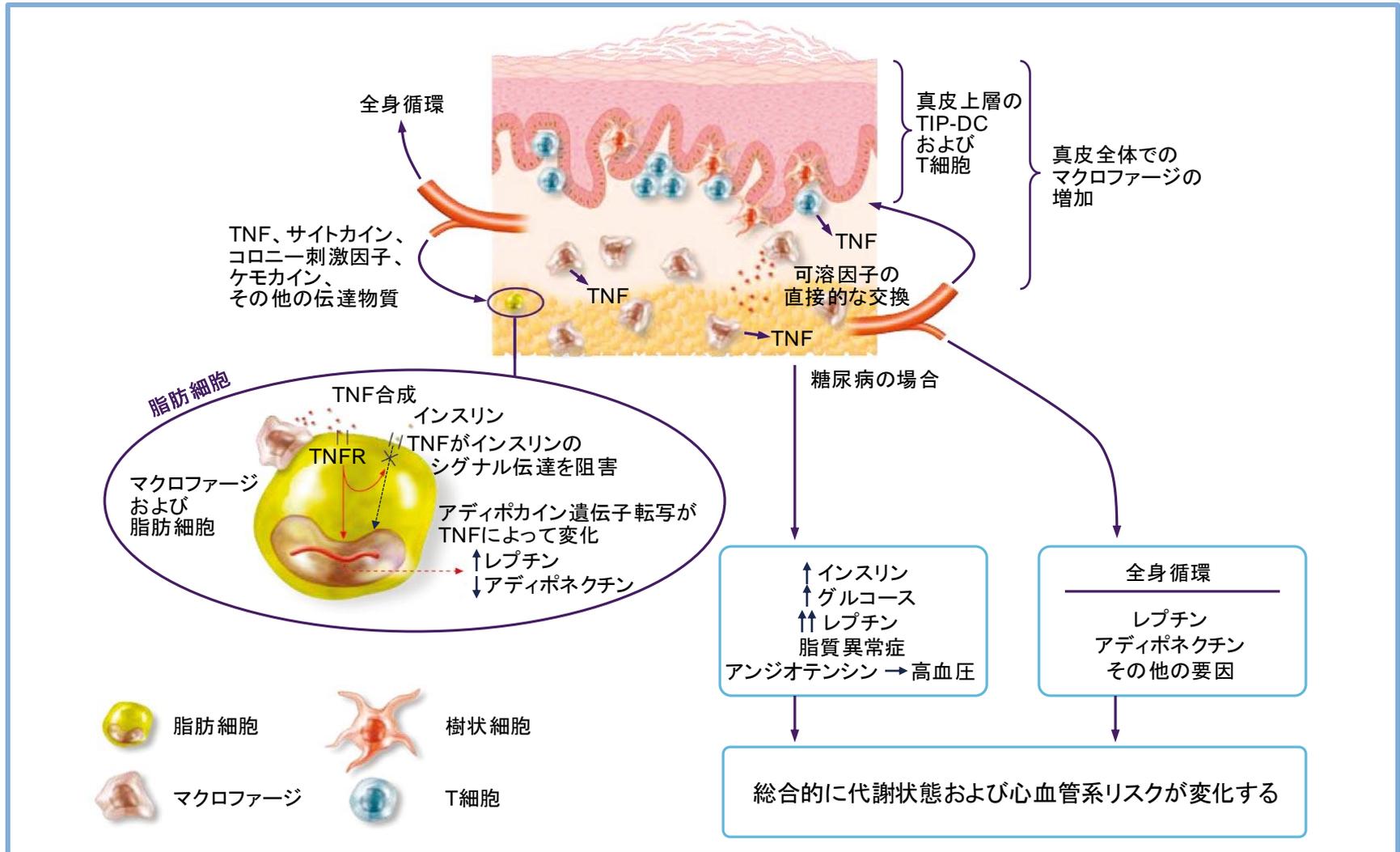


画像提供: Professor J Prinz.

乾癬の病態

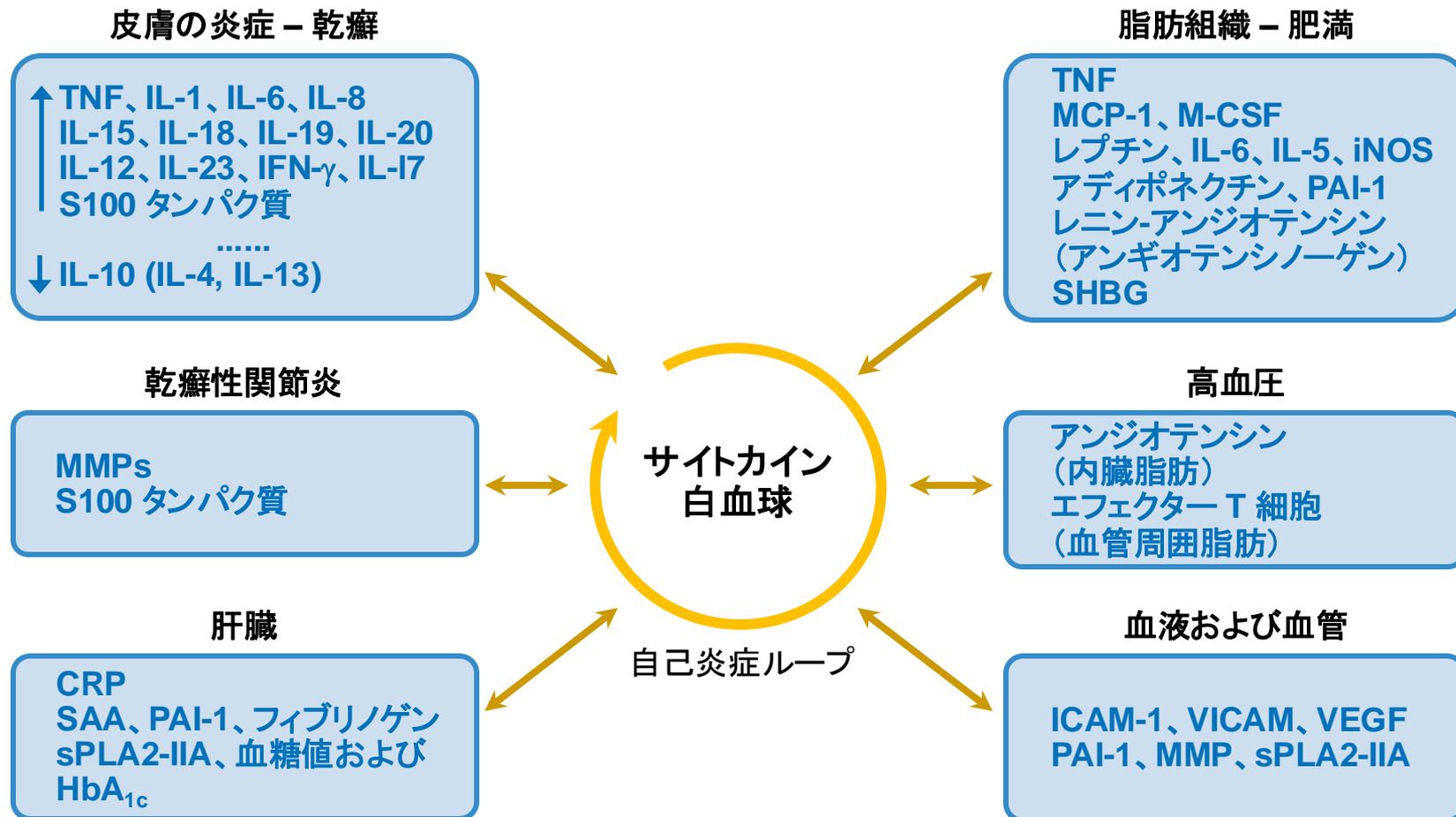


肥満と乾癬



TIP-DC: TNF- α iNOS producing dendritic cell (TNF- α /iNOS産生樹状細胞), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子), TNFR: Tumor necrosis factor receptor (腫瘍壊死因子受容体)

乾癬と全身性の炎症: 炎症の悪循環



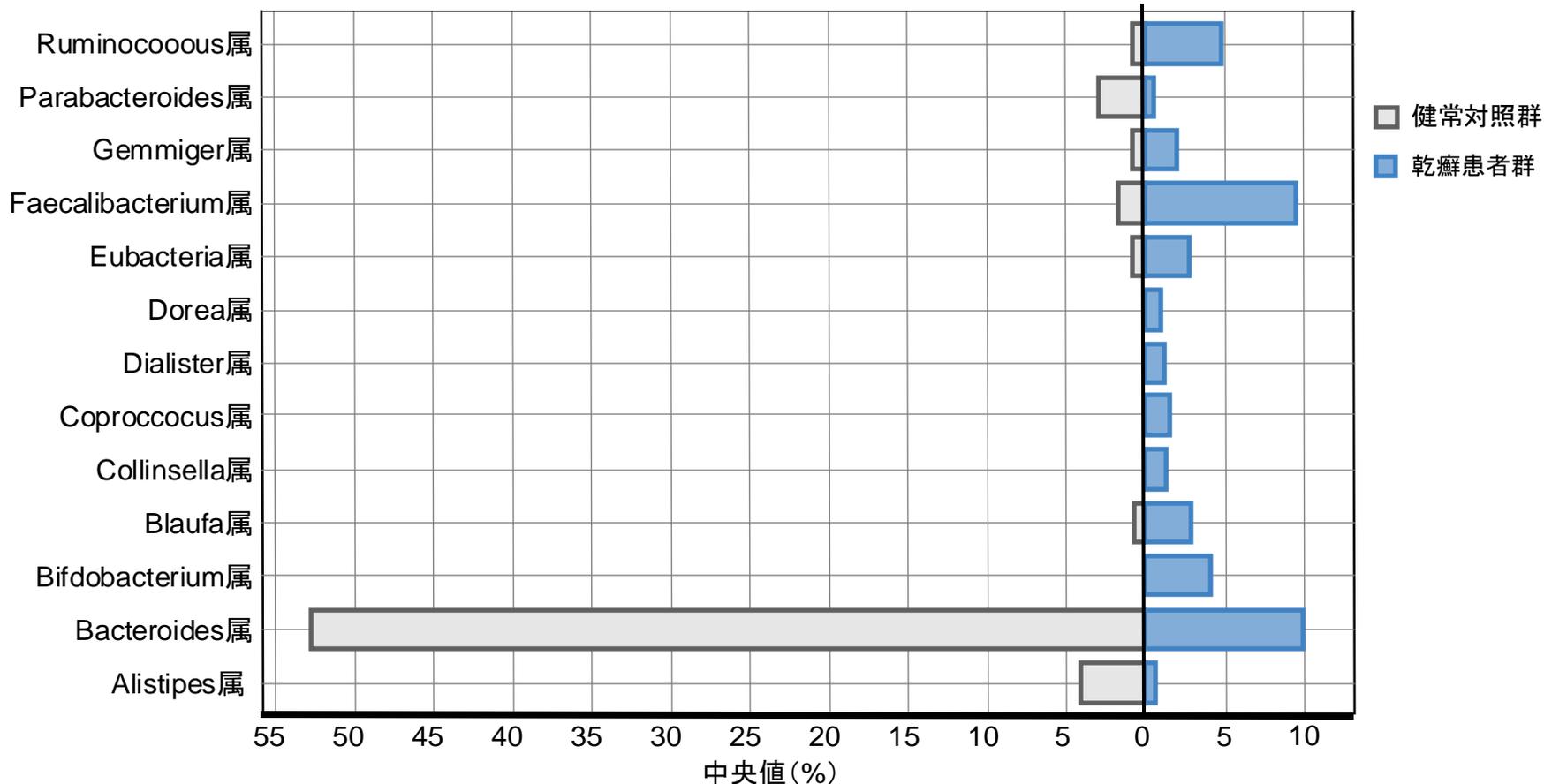
CRP: C-reactive protein (C反応性タンパク), HbA_{1c}: Hemoglobin A1c (ヘモグロビンA_{1c}), ICAM: Inter Cellular Adhesion Molecules (細胞接着分子), IFN: Interferon (インターフェロン), IL: Interleukin (インターロイキン), iNOS: Inducible nitric oxide synthase (誘導型一酸化窒素合成酵素), MCP: Monocyte chemoattractant protein, M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor (マクロファージコロニー刺激因子), MMP: Matrix metalloproteinase (マトリックスメタロプロテアーゼ), PAI: Plasminogen activator inhibitor (プラスミノゲン活性化抑制因子), SAA: Serum amyloid A (血清アミロイドA), SHBG: Sex hormone binding globulin (性ホルモン結合グロブリン), sPLA2: Secretory phospholipase A2 (分泌型ホスホリパーゼA2), TNF: Tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子), VICAM: Vascular intercellular adhesion molecule (血管細胞接着分子), VEGF: Vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

乾癬と腸内細菌叢の関連

- 乾癬では腸内細菌叢の多様性が損なわれる(腸内細菌叢の特徴と機能が変化している)ことが示唆されている
- 乾癬患者における腸内細菌叢の変化は、IBDや肥満症における腸内細菌叢の変化と類似していると考察されている
- 乾癬における腸内細菌叢の変化や、それに伴ってどのように免疫応答に影響を及ぼすかなどについては、さらなる研究が必要とされている

乾癬患者における腸内細菌の組成

- 乾癬患者群では、健常対照群と比較して、腸内細菌の組成において、Faecalibacterium属の増加、Bacteroides属の減少が示された



対象・方法: 52名の尋常性乾癬患者の腸内細菌の組成を、16s rRNAに基づいた大規模なゲノムシーケンスによって分析し、その後、NIH human microbiome projectより抽出された300人以上の健常対照群の腸内細菌の組成と比較した。

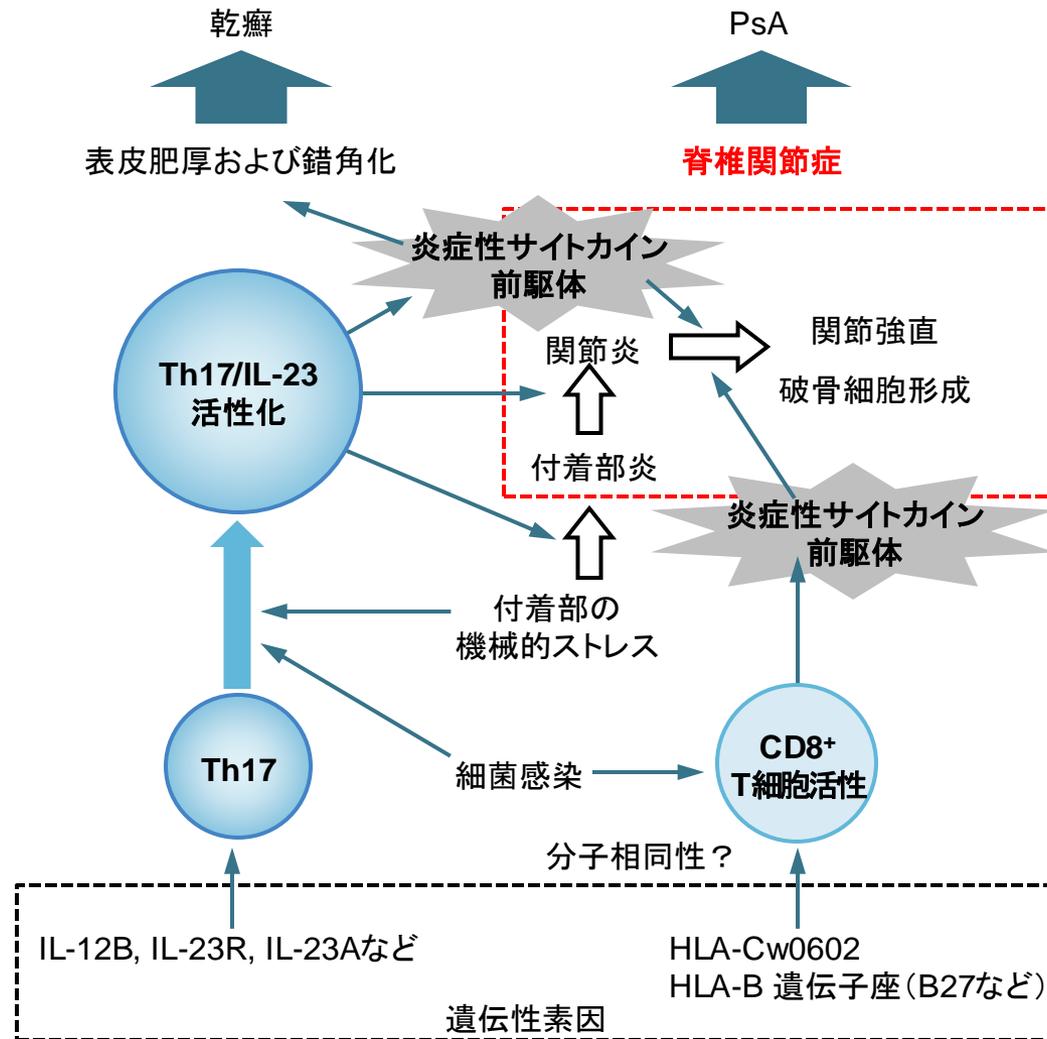


乾癬性関節炎*

Psoriatic Arthritis (PsA)

* : Module14 乾癬性関節炎 (Part1およびPart 2) に関連情報あり
Part 1(疫学、病態、臨床症状、診断)
Part 2(ガイドライン、評価指標、生物学的製剤での治療)

Th17/ IL-23軸、環境要因とPsA



HLA: Human leukocyte antigen (ヒト白血球抗原), IL: Interleukin (インターロイキン), PsA: Psoriatic arthritis (乾癬性関節炎), Th: Helper T cell (ヘルパーT細胞)

Maeda S, et al. Int J Rheumatol. 2012; 2012:539683.

PsA病変部関節のMRI像

(上)後にPsAと診断された未分化型
脊椎関節炎の症例

(STIR シーケンス coronal 断面)

a) 軸面

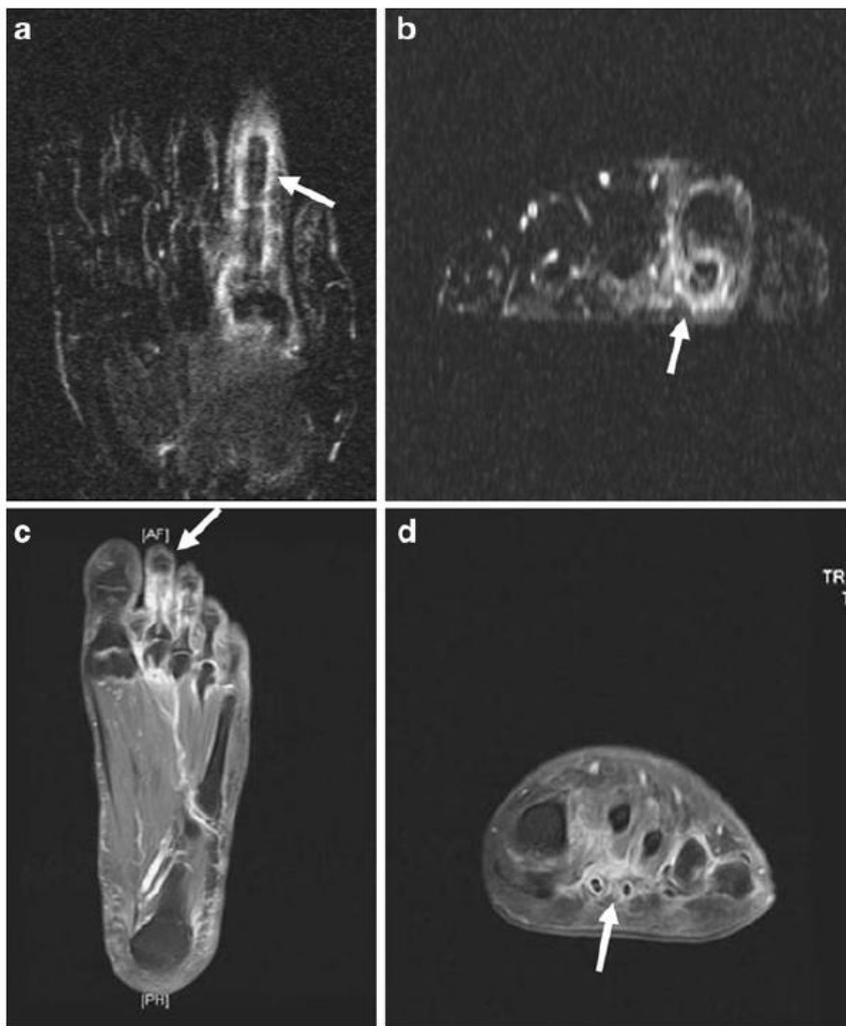
b) 人差し指の屈筋腱周囲の滑液鞘
の腫脹(矢印): 典型的な指炎の
臨床像

(下)後に反応性関節炎と診断された
未分化型脊椎関節炎の症例

(post contrast coronal 断面)

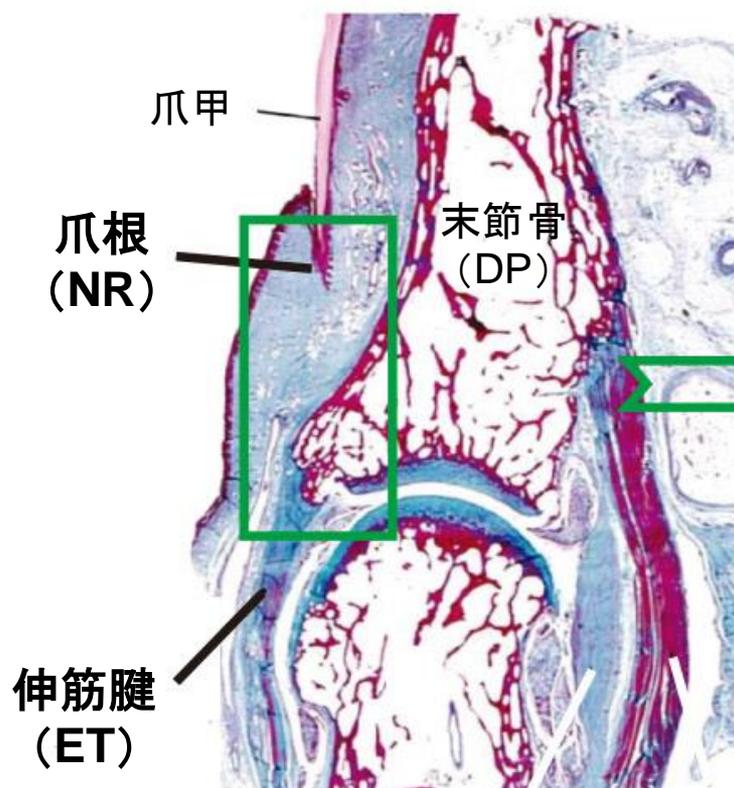
c) 軸面

d) 第2趾および第3趾の屈筋腱の
腫大および腫脹(T1 fat saturation
法)(矢印): 典型的な指炎の臨床像

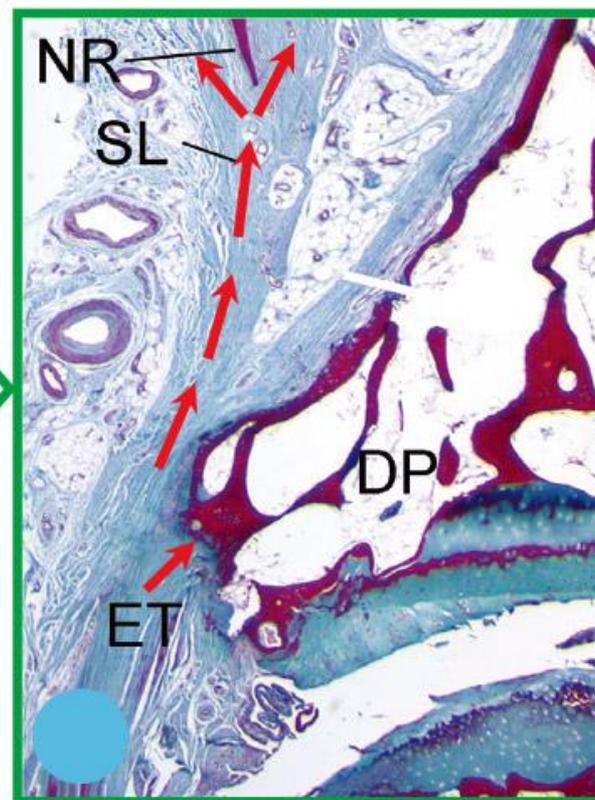


伸筋腱付着部

腱付着部の組織所見



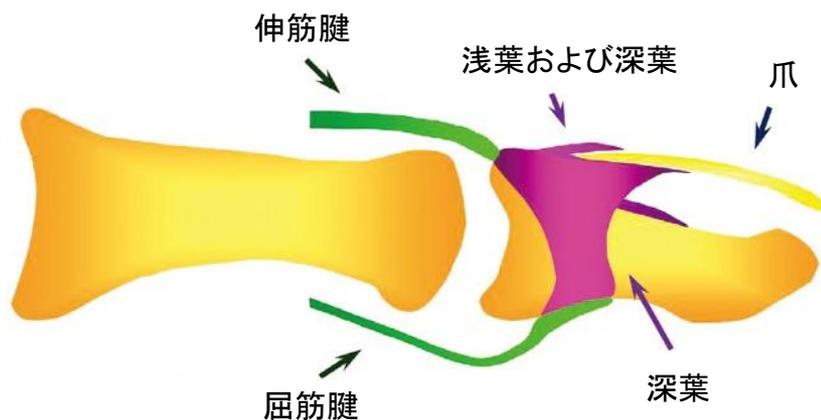
遠位指節間関節の矢状断面、
マッソントリクローム染色



SL: 浅葉

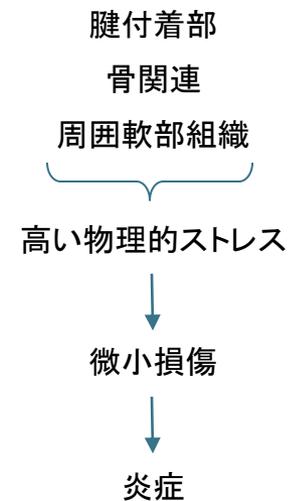
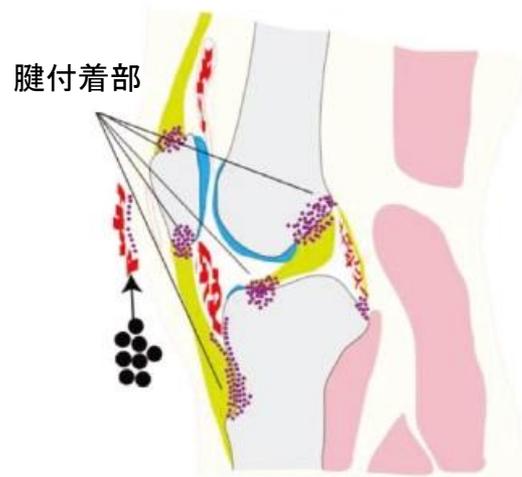
PsAと付着部炎

爪および腱付着部、 骨膜間のリンク



爪は腱付着部によって支えられている

PsAおよび乾癬の 発症機序のモデル



PsAの関節病変は腱付着部の炎症からはじまる



膿疱性乾癬 Generalized Pustular Psoriasis (GPP)

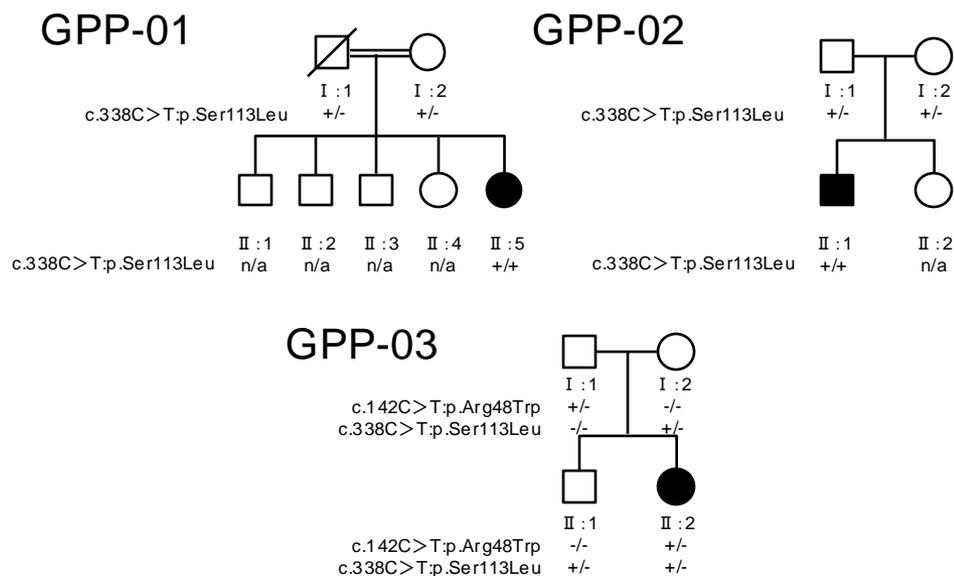
膿疱性乾癬の臨床像と遺伝的要因

汎発性膿疱性乾癬の臨床的特徴



- (A) 患者GPP-02 II:1. 広範に膿疱を伴った上肢の紅斑局面
- (B) 患者GPP-01 II:5. 活動性の膿疱形成と表皮剥離を伴う、紅斑性の強い炎症を生じた臀部皮膚
- (C) 患者GPP-03 II:2. 下肢の活動性膿疱形成後、軽快中の広範囲紅斑性局面

変異分析および分離比分析

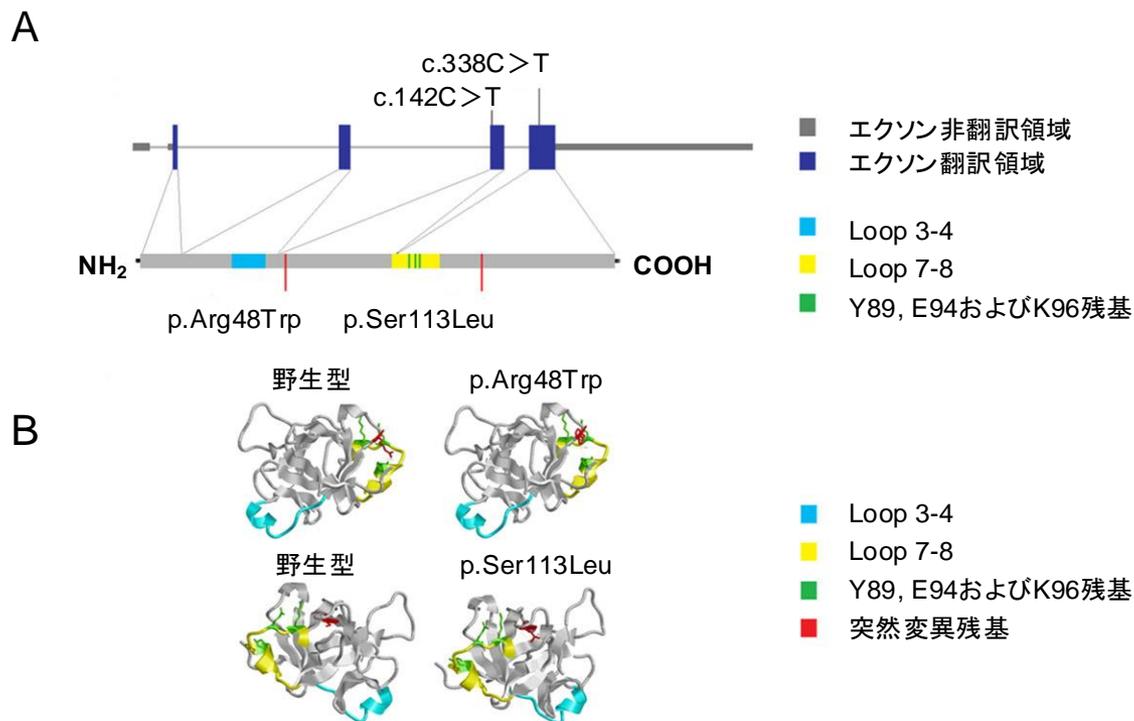


IL-36RN1に変異が認められた3つのGPP家系の系図および突然変異

膿疱性乾癬の3家系でIL-36RN1遺伝子変異が明らかになった

膿疱性乾癬における遺伝子変異

特定されている2つの突然変異の位置

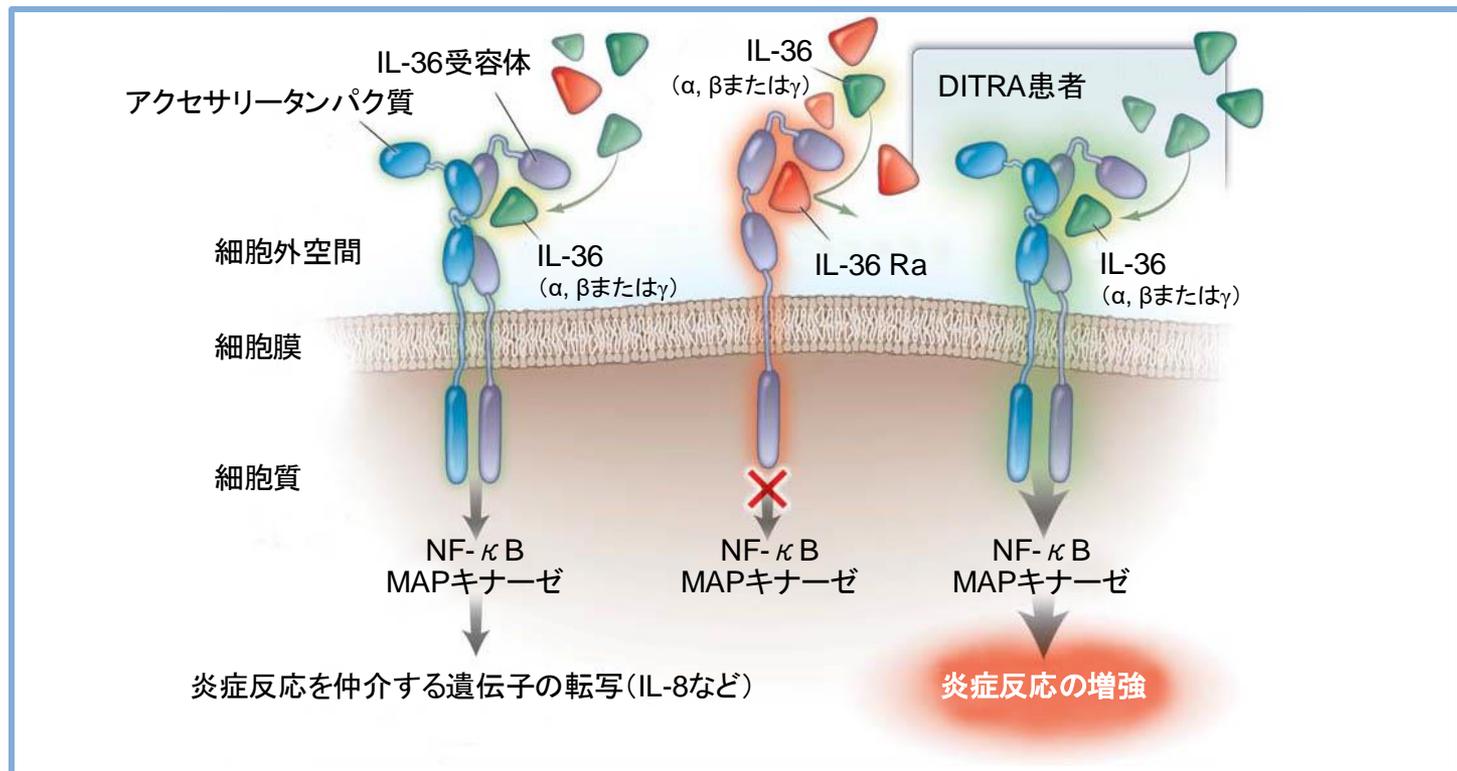


(A) *IL36RN* (上部パネル) および *IL36RN* (下部パネル) のゲノム構成において特定されている2つの突然変異の位置

(B) 受容体相互作用を引き起こすループ領域および必須残基を含む *IL36RN* の三次元構造での c.142C>T (p.Arg48Trp) および c.338C>T (p.Ser113Leu) 突然変異の位置

膿疱性乾癬とIL-36受容体

汎発性膿疱性乾癬においてIL-36によって活性化されるシグナル伝達



IL-36 α 、 β 、 γ は、IL-36受容体 (IL-1 受容体様 2) への結合によりIL-1受容体アクセサリタンパク質を動員し、核内因子 (NF- κ B) およびMAPキナーゼの活性化を含む下流の炎症シグナル伝達を導く。IL-36受容体アンタゴニスト (IL-36Ra) もIL-36受容体へ結合するが、アクセサリタンパク質は動員されず、生物学的活性をもたらさない。この拮抗作用によりシグナルが阻害され、炎症反応の悪化が回避される。

DITRA: Deficiency of interleukin-36-receptor antagonist (インターロイキン-36受容体拮抗欠損), IL: Interleukin (インターロイキン), MAP: Mitogenactivated protein (分裂促進因子活性化タンパク質), NF: Nuclear factor (核内因子)

まとめ

乾癬の発症機序

- 乾癬は、様々な環境因子をトリガーとし、遺伝的背景との複雑な相互作用によって発症する多因子遺伝性疾患である
- 遺伝的に疾患感受性の高い人では、発症イベントが生じると樹状細胞が活性化され、特異的エフェクターT細胞集団が形成されて皮膚に遊走する
- 表皮細胞と免疫細胞のクロストークにより炎症が生じ、維持される
- このような相互作用に対する理解を深めることは、新しい治療法の開発に役立つ