

乾癬などの炎症性皮膚疾患が悪化するメカニズムを解明

～免疫細胞が産生する IL-26 は自己免疫疾患の新しい治療標的になり得る～

順天堂大学の研究グループは、免疫細胞が産生する炎症関連因子 IL-26 が乾癬の炎症を悪化させるメカニズムを解明した。本研究では、乾癬の炎症病態で増加する免疫細胞によって産生される IL-26 が皮膚の角化細胞や血管細胞の活性化を誘導し、病変部の血管形成や好中球を過剰に集積させることで炎症が悪化することを明らかにした。これらの作用は IL-26 が皮膚炎症の悪化を促進させる重要な炎症関連因子であることを示しており、この成果は、乾癬をはじめとした自己免疫疾患による皮膚炎症の治療法開発につながると期待される。本研究結果は米国研究皮膚科学会と欧州研究皮膚科学会発行の学術誌「**Journal of Investigative Dermatology**」2019年4月号に掲載された。

乾癬は皮膚が赤く盛り上がり、剥がれ落ちる症状を繰り返す原因不明の慢性炎症性皮膚疾患の一つであり、日本では約43万人、米国で約750万人、全世界では1億人以上もの患者さんが人目を引く外見と完治しづらい慢性的な痒みに悩まされている。

最近になり、免疫細胞が産生する炎症関連因子の中に乾癬と強く関わっているものが明らかとなったことで、抗IL-17抗体や抗TNF- α 抗体などの新たな治療薬が登場してきている。しかしながら、治療が長期に及び、免疫を抑えることで懸念される感染症等の副作用や、医療費の高額化により、一生涯にわたって十分な治療が受けられないという新たな問題が発生しており、さらなる新しい治療薬の開発が求められている。

研究グループは、これまで免疫細胞が産生する炎症関連因子のひとつ、IL-26が皮膚の炎症に関与することを明らかにしてきた。本来、IL-26は生体防御の役割を担う因子の一つとして考えられているが、様々な炎症性疾患で過剰な発現が報告されている。しかし、IL-26は炎症関連因子の中でも発見が新しいため、その働きの多くが解明されていない。このことを踏まえて、免疫細胞が密接に関わる乾癬などの皮膚炎症疾患において、IL-26がどのような働きをしているのか明らかにすることで、IL-26をターゲットとした慢性炎症性皮膚疾患に対する新たな治療法が開発できるのではないかと考え、今回、モデルマウスを用いて調べた。

本研究では、免疫細胞からヒトのIL-26が産生される遺伝子改変マウスを用いた。まず、

このマウスの皮膚に薬剤を塗って炎症を誘導した乾癬モデルを作製し、IL-26 を産生しない野生型マウスと病態の差を比較した。すると、野生型マウスの皮膚と比較して、IL-26 産生マウスの皮膚は非常に強い炎症を起こしており、特に病変部の血管形成が増強されていることを見出した(図 1)。

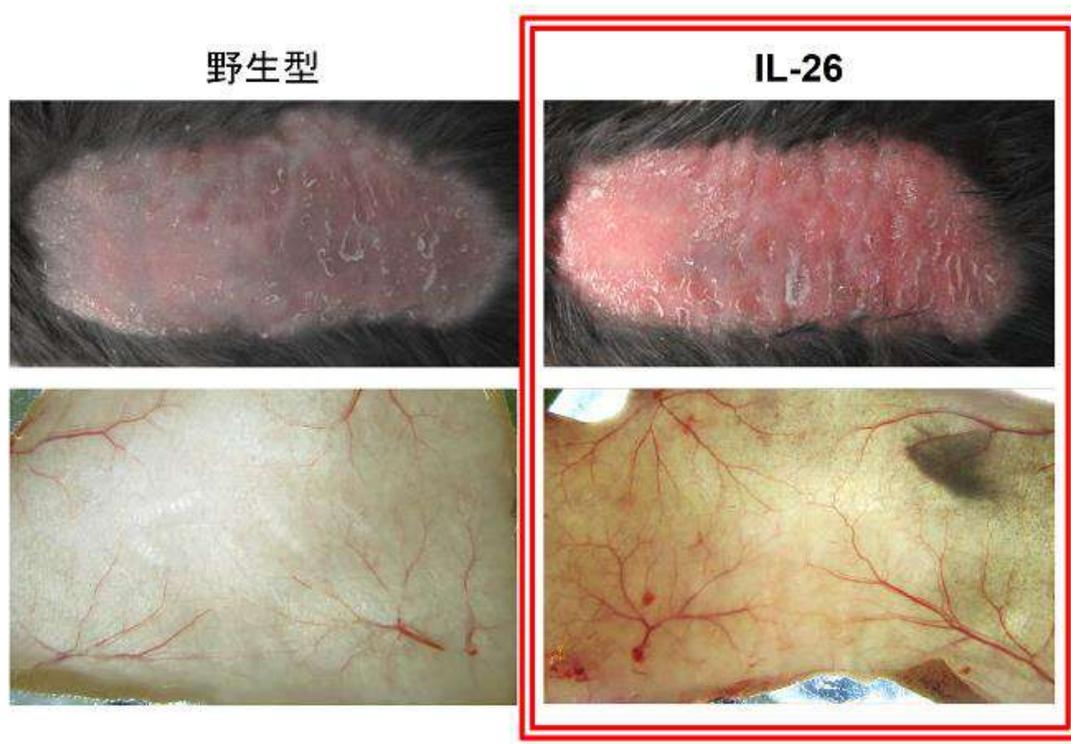


図 1 : IL-26 による炎症促進と血管形成作用 (マウス皮膚)

さらに、この IL-26 産生マウスの皮膚病変部では好中球や T 細胞などの血球細胞が非常に多く集まっていることがわかった。IL-26 産生マウスの皮膚病変部の遺伝子発現を解析したところ、血管増殖因子である FGF や好中球を集積させる因子の発現が高まっていることがわかった。実際に、乾癬モデルマウスだけではなく、乾癬患者の皮膚でも IL-26 や FGF の産生が高まっていた。そこで、血管細胞に IL-26 を作用させると血管増殖因子 FGF を産生することがわかった。さらに皮膚の角化細胞に IL-26 を作用させても FGF を産生することがわかった。

これらの結果から、乾癬では免疫細胞から産生された IL-26 が、血管細胞に自ら FGF を産生させて細胞を活性化することに加えて、角化細胞に産生させた FGF が血管細胞をさらに活性化し、強力な血管形成を促進していることが明らかになった。また、IL-26 は血球細胞を集積させることで、炎症関連因子を蔓延させている可能性を明らかにした(図 2)。さらに、IL-26 産生マウスを用いて接触型過敏症モデルでも病態を再現したところ、乾癬モデルと同

様に過剰な血管形成に伴う炎症を顕著に促進させることもわかった。つまり、IL-26 は免疫細胞が病態悪化に関与する様々な皮膚炎症疾患で重要な役割を担っていると考えられる。

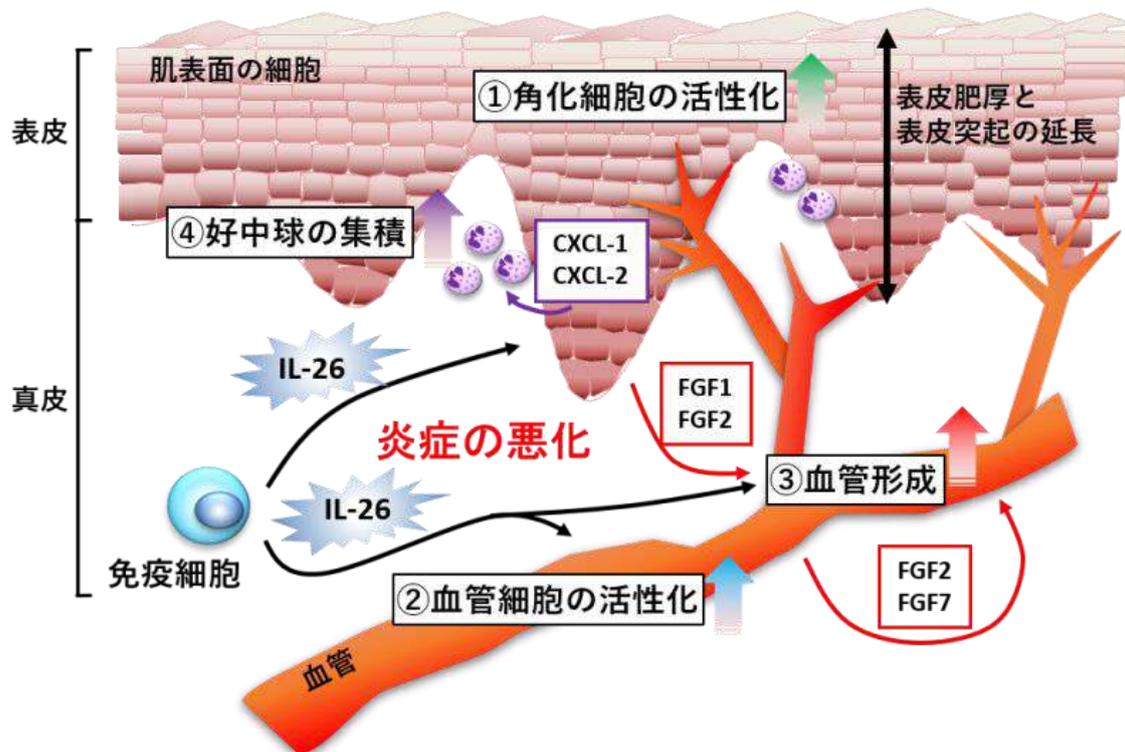


図 2: 免疫細胞が産生した IL-26 は好中球の集積や血管新生を促進して乾癬症状を悪化させる

研究結果は、乾癬などの慢性的な炎症性皮膚疾患に対して IL-26 をターゲットとした新しい治療法の開発につながるだけでなく、癌などの異常な血管形成を引き起こす疾患や様々な自己免疫疾患に対する治療の発展に貢献すると考えられる。今後は、IL-26 が関与する疾患の病態メカニズムの解明をさらに進めることで新たな治療法開発を目指していく。(日文发布全文 <https://www.juntendo.ac.jp/news/20190417-01.html>)