

と比べると、DIHSでは最初にTh2細胞の増加があり、それがHHV-6の再活性化に伴い、Tc1やTh1の増加に変化していくのが特徴的である。すなわち薬剤反応とウイルス再活性化の順序において、第1イベントとして薬剤に対する反応、第2イベントとしてHHV-6の再活性化、というのが当然の見方である(図6)。ウイルスが再活性化するためには、ウイルス感染細胞を攻撃する細胞傷害性T細胞(CTL)の機能が抑制されていることが必要であり、CTLはTh2サイトカインで抑制されるため、薬剤に対する反応がTh2優位の環境をつくっていることがDIHS発症の基礎となる。つまり薬剤反応性T細胞がTh2あるいはTc2であることが必須となる(図7)。一言でいえば、Th2優位型の薬疹がDIHSを発症させるということになる。

このことを考える上で比較する疾患として蚊アレルギー(蚊刺過敏症)がある。蚊アレルギーでは、蚊唾液線中の抗原にまずCD4陽性T細胞が反応する。このCD4陽性T細胞はTh2サイトカインであるIL-4産生性である⁹⁾。それに引き続いてNK細胞内に潜伏感染しているEBウイルスが再活性化する。これになぞらえると、DIHSでは薬剤反応性Th2細胞が、単球内などのHHV6を再活性化するという図式が浮かび上がってくる。

そもそもGVHD型の薬疹はDIHSになりにくい。GVHD型薬疹は最初からCTLが活性化されており、Tc1優位のサイトカイン環境にある。このためウイルス感染細胞に対する排除機構がセッティングされており、ウイルスの甚だしい再活性化を許さないということになる(図7)。たとえGVHD型でDIHSが起こったとしても2相目の反応は弱いということになる。この仮説に従いますと、DIHSにみられる好酸球増多は1相目の反応であって、Th2優位状態の結果であり、2相目のウイルスの再活性化の

反応を起り易い下地を提供していると言える。事実、DIHSにまつわる検査値の異常の中で、好酸球増多は早期にみられることが多い。

ウイルスを始めとする微生物はただ感染症として我々の疾患をつくるのではない。生体の複雑で多岐に亘る反応が症状の本態であることが少なくない。ある種の皮膚疾患でも、正にその対微生物反応が皮疹を形成しているといえよう。

文献

- 1) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T: Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol.* 134: 1108-12, 1998.
- 2) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, Hashimoto K. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol.* 134:1113-7, 1998.
- 3) 山野朋子, 相原道子, 池澤善郎, AGEPに一致したDIHS. *Visual Dermatology.* 4:994-5, 2005.
- 4) 藤山幹子, 橋本公二. 薬剤誘発性過敏症候群(DIHS: drug-induced hypersensitivity syndrome). *日本医事新報.* 4275: 62-66, 2006.
- 5) 西尾大介, 伊豆邦夫, 戸倉新樹: スピルリナ製品によるDIHS. *皮膚病診療.* 26: 995-998, 2004.
- 6) Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol.* 33:124-33, 2007.
- 7) Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int.* 55:1-8, 2006.
- 8) Nishio D, Izu K, Kabashima K, Tokura Y: T cell populations propagating in the peripheral blood of patients with drug eruptions. *J Dermatol Sci.* 48: 25-33, 2007.
- 9) Tokura Y, Matsuoka H, Koga C, Asada H, Seo N, Ishihara S, Adachi A, Ibe M: Enhanced T-cell response to mosquito extracts by NK cells in hypersensitivity to mosquito bites associated with EBV infection and NK cell lymphocytosis. *Cancer Sci.* 96: 519-26, 2005.

Topics in Atopy

アトピーはいま

Vol.7 no.1
March 2008

特集 [近年の職業アレルギーとその周辺]

編集委員 黒沢元博(特集責任)/岡本美孝/宮地良樹/森川昭廣

TOPICS

近年の職業アレルギーと
その周辺

PICTORIAL ATOPY

ラテックスアレルギーにおいて
もっとも重要なアレルゲン

CLINICAL CONFERENCE

アトピー性皮膚炎の臨床経過中
に発症したと考えられる
好酸球性膿疱性毛包炎の1例

REPORTAGE

WAC2007参加記

MEDICATION

ステロイド吸入薬の肺到達率が、
気管支喘息患者の
気道炎症抑制効果を左右する

ATOPIC PATIENTS

食物アレルギーのための
Foodラベリングの取り組み



1

職業性アレルギー性皮膚疾患

戸倉 新樹 (とくら よしき)
産業医科大学皮膚科

職業性皮膚疾患とは

職業と密接に関連した疾患は職業性疾患と呼ばれ、皮膚に限れば職業性皮膚疾患と呼称される。職業性皮膚疾患は多彩であり、発生頻度では職業性疾患全体の首位を占め、その多くは接触皮膚炎である。職業性皮膚疾患と並び、環境性皮膚疾患という言葉があり職業性皮膚疾患とかなりの部分重なる。そのため、職業性・環境性皮膚疾患とまとめて呼ぶこともある。

職業性・環境性皮膚疾患は、環境皮膚科学という学問分野で扱われることが多い。また産業皮膚科学的観点に立てば、職業性皮膚疾患はかなりの部分産業医が扱う皮膚病すなわち労働環境の改善を念頭においた労働者の疾病という側面が強い。皮膚科の専門知識を持った産業医の扱う疾患ということになる¹⁾。

職業性皮膚疾患の原因となるものは化学物質が多い。現在までに、わが国の産業分野において使用されたことのある化学物質は57,000種類以上あり、毎年新たに500種類以上の化学物質が労働の現場に導入されている。化学物質が原因による業務上疾病者数は、行政が把握しているだけでも平成17年途中で311名、これは職業性疾患全体の約38%にあたる。職業性疾患においては、休業4日以上のは、事業主が労働基準監督署への届け出をするようになっているが、休業4日未満のものや疾病者本人が職業性と考えなかつ

たものなどは、その数や疾患を把握することは困難であり、特に皮膚疾患はこれにあたる²⁾。

国内でも、職場における化学物質等の危険有害性等情報を提供する仕組みとして、化学物質等を製造、提供する側は、その有害性や発火性・爆発性等必要な情報を調査し、使用者へ提供することが義務付けられている。また、決められた物質に関しては化学物質等安

表1 職業性・環境性皮膚疾患の種類

- 1) 接触皮膚炎
 - a) アレルギー性の主な原因物質：金属(Ni, Cr, など)、エポキシ樹脂、アクリル樹脂、ゴム、農薬、切削油、洗剤、植物
 - b) 急性刺激性・腐食性の主な原因物質：フッ化水素、セメント、灯油、過酸化水素
 - c) 光接触皮膚炎(光毒性、光アレルギー性)
- 2) 紫外線障害
 - 急性障害(サンバーン、サンタン)、慢性障害(光老化、皮膚癌)
- 3) ざ瘡
 - オイルアクネ、クロールアクネ、タールアクネ
- 4) 色素異常
 - 色素脱失(ハイドロキノン、フェニルフェノール、アルキルフェノール)
 - 色素沈着(紫外線、タール・ピッチ、砒素)
- 5) 放射線皮膚炎
 - 急性放射線皮膚炎、慢性放射線皮膚炎
- 6) タール・ピッチ皮膚症
 - 色素沈着、ざ瘡、Bowen病、有棘細胞癌
- 7) 砒素皮膚症
 - 角化症、黒皮症、白皮症、Bowen病、有棘細胞癌
- 8) 熱傷
 - 電撃症、化学熱傷
- 9) 凍傷
- 10) 皮膚癌
- 11) 皮膚循環障害
- 12) 感染症・虫刺傷

全データシート (Material Safety Data Sheets : 以下MSDS) を作成し、これを添付して販売しなければならない。一方、事業者は提供された化学物質に関する情報を、労働者に周知させなければならない²⁾。

職業性・環境性皮膚疾患の種類は非常に多い(表1)³⁾。これらの中には非常によくみかけるものから、ほとんどみられず、過去の遺物になってしまったものもある。これらの中でアレルギー性の疾患は、ほぼ接触皮膚炎のみである。したがってここでは接触皮膚炎にしばって職業性アレルギー性皮膚疾患を概説したい。

接触皮膚炎は最も多い

接触皮膚炎は俗にいう「かぶれ」であり、職業性皮膚疾患では最も頻度が高く、90%にのぼると言われ、職業性疾患全体の中でも極めて高頻度である。接触皮膚炎には、1) 一次刺激性接触皮膚炎、2) アレルギー性接触皮膚炎、の2つがある。前者は誰にでも起こりうる刺激性のものであり、極型は化学熱傷としての性格をもつ⁴⁾。職業性の接触皮膚炎において、刺激性とアレルギー性のどちらが多いかは、報告によってあるいは職種によってさまざまである。例えば、貼布試験をした職業性皮膚疾患の患者において、60%がアレルギー性、34%が刺激性であったとする調査がある。

一次刺激性接触皮膚炎

刺激性皮膚炎の定義は、「一度あるいは繰り返してある一定部位の皮膚に暴露された後に起こる紅斑、浮腫、腐食に特徴づけられる非免疫学的な局所の炎症」と表現される。近年、接触皮膚炎における刺激性の比率が増加しているとの見方もある。刺激性接触皮膚炎は、美容師、パン屋、菓子職人、食品加工業、肉屋、

機械工、錠前屋、自動車修理工に多く、その原因は合成洗剤、消毒剤、酸・アルカリ化学物質が多いと報告されている。また反応の程度は、接触物の濃度・量以外に、人種、年齢、性別、皮膚の状態などに影響される。

刺激性接触皮膚炎は臨床的な特徴、原因、機序などから細分類される。刺激性反応性接触皮膚炎と古典的に呼ばれるものは、通常の一次刺激性接触皮膚炎であり、一方、蓄積性刺激性接触皮膚炎は慢性であって現在ではその背景にアトピー性皮膚炎があると考えた方がよいであろう。また急性刺激性接触皮膚炎は急性毒性・腐食作用に基づくものである。

急性刺激性接触皮膚炎と化学熱傷との境は引くことができない。化学熱傷は、酸・アルカリ、フッ化水素、セメント、灯油などで起こる。一次刺激性接触皮膚炎の極型である急性刺激性接触皮膚炎は、接触原である化学物質の種類により特徴ある臨床像を呈する。またその発症機序も個々の化学物質によって異なる。この急性刺激性接触皮膚炎と化学熱傷は同列に論じられる必要がある。化学熱傷は酸・アルカリによる皮膚傷害に対して使われてきた呼称であるが、実際にはその他の機序によっても皮膚炎が誘導される。フッ化水素はその代表的なものであり、速やかに驚くほど深部まで壊死を起こす。酸としてよりも、強力な組織傷害性をもつフッ素イオンの発生により組織を破壊する。セメントは後述するようにセメント熱傷を起こす。灯油皮膚炎は灯油による角化細胞の破壊によるが、サイトカインの関与も考えられている。過酸化水素の接触によって生じる皮内での酸素発生による水疱形成のように特殊なものもある。

アレルギー性接触皮膚炎

アレルギー性接触皮膚炎は特定の人に起こり、免疫学的機序が関与する反応で感作を必要とする。すなわ

ち個々人の体質に依存するため、一次刺激性接触皮膚炎に比べ労災認定がされにくかった。しかし最近その事情は変化してきているようである。

その機序は、高度に構築された免疫学的機序で発症する(図1)。外界から皮膚に接触した物質は、表皮の抗原提示細胞であるLangerhans細胞または真皮樹状細胞に提示される。同時に抗原接触は表皮ケラチノサイトからのサイトカイン(TNF- α , IL-1 α , GM-CSF)産生を促し、Langerhans細胞と真皮樹状細胞を成熟させ、所属リンパ節への遊走を促進させる。こうした皮膚樹状細胞は、リンパ節内でT細胞を感作し、ナイーブT細胞からメモリーT細胞となる。以上を感作相と呼び、再び同じ物質が皮膚に接触した惹起相では、このメモリーT細胞は活性化され、皮膚炎を起こす。

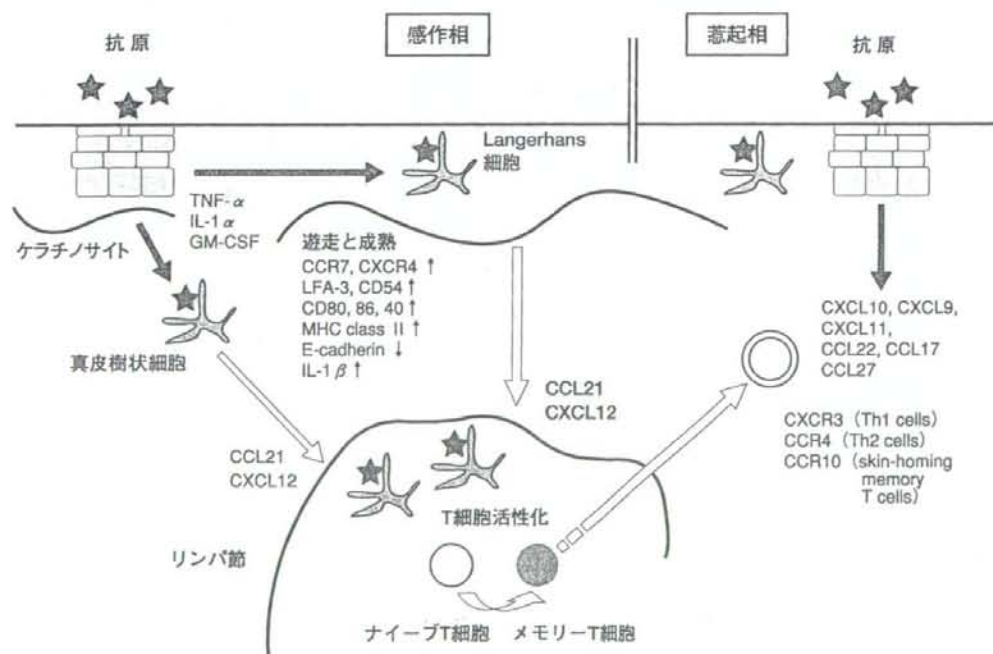
職業性アレルギー性接触皮膚炎の原因

接触原は多岐に亘る。

1) 金属

金属によるものは多く、また金属そのものに接触する場合よりも、金属を含んでいるものに触れて起こることが多い。例えば皮革の接触皮膚炎は混入する6価クロムによる。ニッケル、クロム、コバルトはアレルギー性接触皮膚炎を起こす3大金属であり、パッチテストも陽性になりやすい(図2)。

図1 アレルギー性接触皮膚炎のメカニズム



2) 樹脂 (レジン)

エポキシ樹脂、アクリル樹脂などによる。樹脂によるものは、一次刺激性のこともアレルギー性のこともあるが、多くはアレルギー性である。実際に触れる手のアレルギー性接触皮膚炎としてみられるほか、樹脂は微細な粉として空気中にも浮遊するため、顔面にも皮疹がみられる (図3)。工場現場以外に、歯科衛生士が樹脂を多く扱うため発症する。

3) ゴム

ゴムによる特殊な、しかし重要な例として、ラテックスアレルギーがあり、I型アレルギーによる接触蕁

麻疹や喘息発作を起こし、リンゴ、バナナなどのフルーツアレルギーも合併する (ラテックス・フルーツ症候群)。

4) 農薬

農薬によるものには、殺虫剤や殺菌剤の化学熱傷、除草剤や抗生剤のアレルギーがある。

5) 切削油

頻度が高いアレルギー性接触皮膚炎である (図4)。切削油の中には種々の物質が含まれており、どの物質による接触皮膚炎かの同定は容易ではない。

6) 植物

サクラソウ、キク、ハゼ、ツク、セロリ、マンゴーなどがある。植物による皮膚炎は、1) 接触皮膚炎、2) 光接触皮膚炎、3) 農薬による接触皮膚炎、と3つの場合がある。

7) セメント

セメントによる接触皮膚炎の機序には4つある。1) 急性では化学熱傷としての性格をもち、水酸化カルシウムの強アルカリによる腐食作用が強い傷害で、

図2 6価クロムのパッチテスト

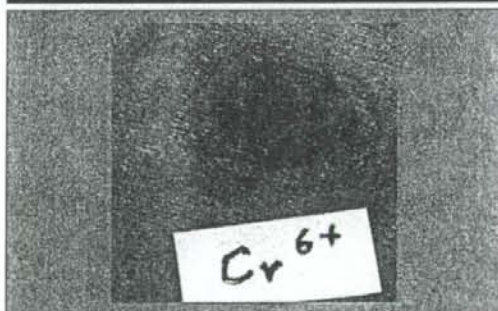


図3 エポキシ樹脂による接触皮膚炎



図4 切削油による接触皮膚炎



セメント熱傷 (cement burn) と呼ばれている (図5)。2) 慢性では6価クロムによるアレルギー性接触皮膚炎を起こす。また、3) 機械的傷害によっても発症し、4) 慢性の接触刺激では活性酸素の関与も示唆されている。

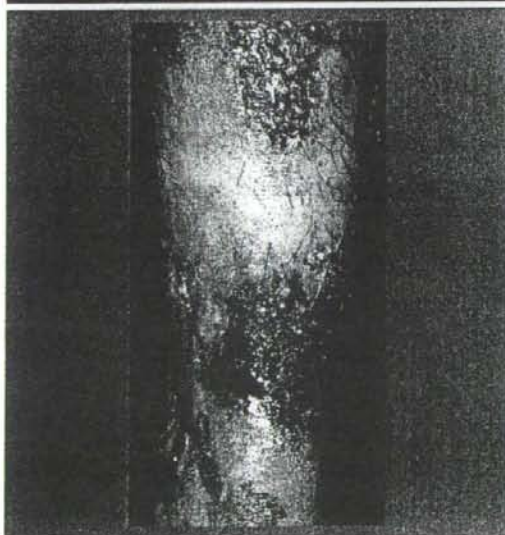
8) 光接触皮膚炎の原因

俗にいう「ひかりかぶれ」である。接触皮膚炎ほど頻度は高くないが、診断がやや困難であることから見過ごされていることも多く注意を要する。ある物質が皮膚に接触し、その部位に日光が照射されて皮疹を生じる。原因として、歴史的にはハロゲン化サリチルアニリド (抗菌作用) を含む石鹸の使用が多くの患者を生んだ。現在では、非ステロイド系消炎外用薬 (ケトプロフェン、スプロフェン)、サンスクリーン製剤が原因であることが多く、むしろ治療薬の頻度が高い。

REFERENCE

- 1) 戸倉新樹：環境皮膚科学－物理化学的刺激と職業による皮膚疾患を診る実践的知識－Environmental Dermatology. 環境・職業からみた皮膚疾患. 戸倉新樹他編. 文光堂. 2007, pp2-7
- 2) 磯田英華、戸倉新樹：化学物質取り扱い者における皮膚障害. 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌 1：174-180, 2007
- 3) 戸倉新樹：職業性皮膚疾患. 日本皮膚科白書. 日本皮膚科学会. 東京. pp.127-134, 2005
- 4) 戸倉新樹、森智子：急性刺激性接触皮膚炎から化学熱傷まで. 日皮会誌 113：2025-2031, 2003

図5 セメントによる接触皮膚炎



7 光免疫抑制

Photoimmunosuppression

産業医科大学皮膚科
とくら よしき
戸倉 新樹

戸倉 新樹
1982年浜松医科大学医学部卒業。
84年浜松医科大学付属病院皮膚科
助手。89年米国エール大学皮膚科
客員研究員。91年静岡市立静岡病
院皮膚科医長。92年浜松医科大学
皮膚科 講師。2000年浜松医科大学
皮膚科学 助教授。02年産業医
科大学皮膚科学 教授。役職は日
本研究皮膚科学会 理事長 など。
研究テーマは皮膚免疫・アレルギー
、皮膚リンパ腫、光生物学、職
業性皮膚疾患。

Key words : 紫外線, 免疫抑制, 制御性T細胞, ラン
ゲルハンス細胞, サイトカイン

Abstract

光は皮膚に照射されると免疫抑制をもたらす。免疫抑制を誘導する光は紫外線 B (UVB) である。免疫抑制には、照射部位のみでの局所免疫抑制と、全身の免疫抑制がある。局所免疫抑制の機序として、UVB が表皮細胞に照射され、ブラックボックスを通じて、抑制性 T 細胞が誘導されることが示されている。抑制性 T 細胞は、古典的なサプレッサー T 細胞、Th2 細胞を経て、現在は regulatory T 細胞であることが了解されている。表皮細胞が関わるブラックボックスの中身は、Langerhans 細胞の数的・形態的・機能的变化、角化細胞の抑制性サイトカインや PGE2 の産生亢進、ウロカイン酸の trans から cis への変化など多くの研究がされた。最近では UVB により角化細胞から RANKL が産生され、RANK を表出する Langerhans 細胞が regulatory T 細胞を誘導する機序が提唱されている。

1. 紫外線による免疫抑制

光は免疫を抑制する。光と言ってもどんな波長の光でも免疫を抑制する訳ではない。紫外線、特に中波長領域の紫外線 (ultraviolet B, UVB) が免疫抑制をもたらす。これは1970年代から知られた事実であり、特にマウスを用いての癌免疫抑制実験系と接触過敏症抑制実験系において多くの研究が為された。1980年代からは、光免疫学 (photoimmunology) という言葉も市民権を獲得し、研究分野として隆盛を極めたといつてよいであろう。

紫外線による免疫抑制は、局所性と全身性に分けて取り扱われる¹⁾。局所性はUVBが照射された皮膚のみ免疫抑制が起こるというものである。一方、全身性免疫抑制は、UVBを照射した皮膚のみならず、その他の皮膚にも抑制状態が起こるというものである。つまり局所性は皮膚という場に抑制機序が内在しており、全身性免疫抑制は皮膚ではなく全身的な免疫状態が変調を来していると考えられることができる。一般に、局所性免疫抑制は低い照射量のUVBでみられ、全身性免疫抑制は

高い照射量のUVBで起こる。

2. 紫外線免疫抑制の功罪

さて、どうして光免疫抑制なるものが我々の生体には必要なのであろうか。これは本当のところはよく解っていない。しかし局所性免疫抑制を例にとり、想像を逞しくすると次のようにいえるだろう。光が当たる体の部位は露出部であり、接触皮膚炎(かぶれ)を起こしやすい場所である。露出部が絶えずかぶれを起こしていたのでは煩わしい。それに対抗する機構として露出部が簡単には外来抗原に対して反応しないようにさせたとも考えられる。

しかし一方では、免疫抑制がよからぬ現象をもたらしているかもしれない。例えば単純疱疹、典型的には口唇ヘルペスは、日光照射で誘発される。これを皮膚免疫能の低下と簡単に言い切ってしまうかは明確ではないが、一つの例として挙げることができよう。また種痘様水疱症という疾患がある。これは日光照射により、頬部や手背に小水疱、丘疹、痂皮が生ずる疾患である。Epstein-Barrウイルスが感染したT細胞が活性化されて起こる疾患であり、紫外線による免疫抑制が関連している可能性がある。さらには慢性光線性皮膚炎(chronic actinic dermatitis, CAD)という疾患がある。これは原因不明の慢性光線過敏症であるが、患者の一部にはHIV感染者やHTLV-1感染者がいる²⁾。これらのウイルスはそれぞれAIDSと成人T細胞性白血病(ATL)を起こす。前者はCD4陽性T細胞の数を減らし、後者はCD4陽性T細胞の機能を減弱させる。こうしたCD4陽性T細胞の不全がCADの基礎にある。紫外線照射は表皮細胞の自己

抗原表出を導くのみならず、免疫抑制をさらに助長させると考えられる。

3. 局所性と全身性免疫抑制の機序の違い

全身性免疫抑制は皮膚の免疫状態の変調だけでは説明できない。従ってUVBが表皮角化細胞(ケラチノサイト)に照射され、角化細胞は抑制性のサイトカインや脂質メディエーターを産生し、全身の免疫抑制をもたらすというストーリーがすぐ思い立つ。事実、角化細胞はUVBに極めて強く反応してさまざまなサイトカインを産生する。角化細胞の産生する抑制性物質には、IL-10, TNF- α , IL-1 α , PGE2がある¹⁾。しかしヒトの角化細胞はマウスとは異なりIL-10を産生しない。抑制性のサイトカインとしてIL-10以外のものに責任を求めるのは酷なことにも思える。そもそもマウスでは全身性の抑制が存在するが、ヒトでは実質的な例があるだろうか。全身に日光暴露を受けると発熱をみる。これは内因性発熱物質であるIL-1 α などによる反応である。それほどサイトカインによる症状を来していても、免疫抑制の事象は少ないのではないだろうか。

という訳で、勢い光免疫抑制は局所性のものに重きが置かれることになる。紫外線誘導性局所性免疫抑制の機序は次項に概説するように、非常に多くの機序が提唱されてきた。

4. 局所性免疫抑制のメカニズム

1980年代からUVBによる局所性免疫の機序は、おもにマウス接触過敏症モデルを用いて研究されてきた。これらはUVBが皮膚に照射され、何らかのブラックボックスを通じ

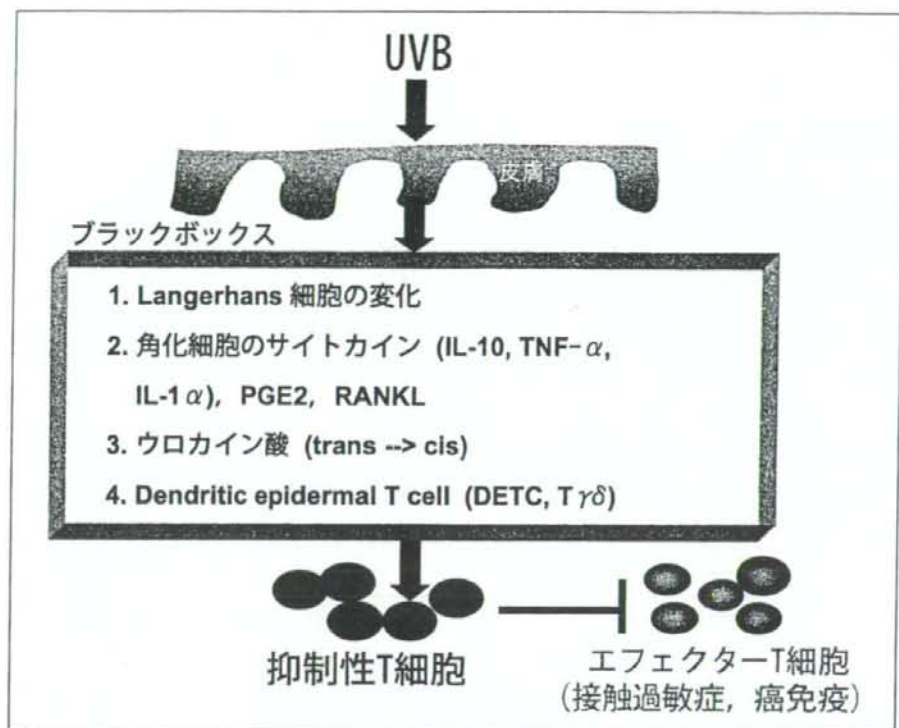


図1 UVBによる免疫抑制のメカニズム：過去の報告

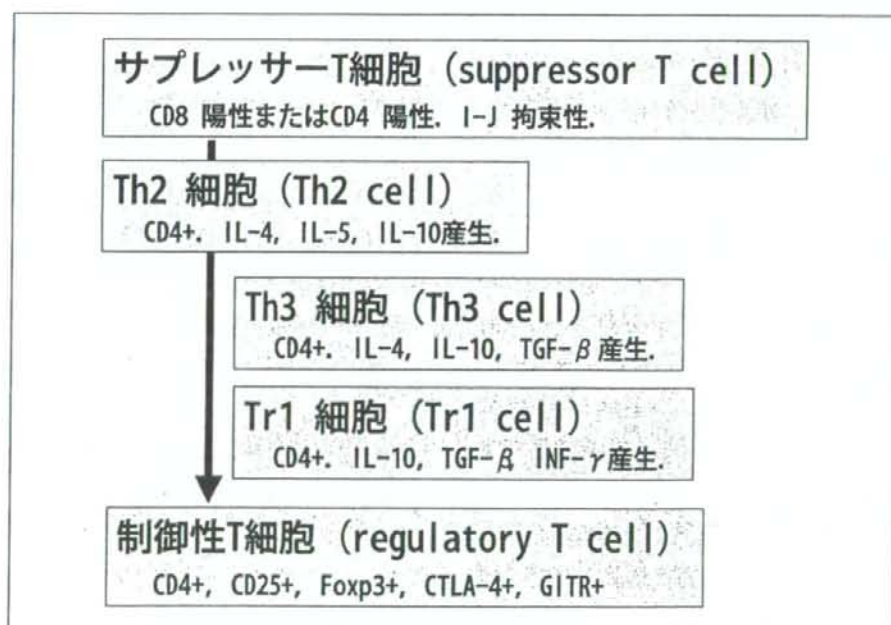


図2 抑制性T細胞の歴史

て抑制性のT細胞が誘導され、これが接触過敏症を起こすエフェクターT細胞や癌免疫を担う細胞障害性T細胞を抑制するというものであった(図1)。ブラックボックスの中身は、1) Langerhans細胞の変化、2) 角化細胞による抑制性物質IL-10, TNF- α , IL-1 α , PGE₂の産生亢進、3) ウロカイン酸のtransからcisへの変化、4) dendritic epidermal T cell ($\gamma\delta$ T cell)の優位性変化、など多種多様による候補者が次々と登場した^{11, 3)}。これらを一つひとつ説明するのは大きな紙面を割き、かつ読者の興味を殺ぐかもしれないので、ここではこれ以上記さない。ただ簡単に一文で書いてしまった中身は、実に多くの研究と多くの論文から成っていると理解されたい。

それと並行して、抑制性T細胞に関する免疫学的な変遷もみられた(図2)。大きく言えば、CD4陽性サブプレッサーT細胞、Th2細胞、そしていくつかの亜群を経ての制御性T細胞(regulatory T cell, Treg)への集結である。もとよりTregは除去により強い自己免疫疾患が発生するという一般的な免疫学上の発見として登場した⁴⁾。著者の個人史をみても、UVB誘導性免疫抑制の抑制性T細胞は、CD4陽性サブプレッサーT細胞⁵⁾、Th2細胞⁶⁾、と変遷し、現在はTregとの広いコンセンサスに至っている⁷⁾。

つまりUVBが表皮細胞に照射され、ブラックボックスを通じて、Treg細胞が誘導されるのが、局所性免疫抑制の機序である。このブラックボックスをさらに覗くには次項の展開を待たなければならない。

5. 皮膚樹状細胞の新知見に基づく 局所性免疫抑制の展開

樹状細胞(dendritic cell, DC)は抗原提示細胞として最も有効な細胞である。皮膚におけるDCとしてはLangerhans細胞(LC)が長い間、ポジティブにT細胞に対して抗原提示する細胞として認められてきた。単純化学物質抗原であるハプテンや金属が皮膚に塗布されると、LCを直接的に刺激、あるいは角化細胞がサイトカイン(IL-1 α , TNF- α , GM-CSF)を産生し間接的にLCを刺激する。刺激されたLCは形態的に丸く大きくなり、MHC class II分子や共刺激分子(CD86, CD80, CD54, CD40など)を発現するようになり(これを成熟化“mature”という)、所属リンパ節に遊走する。リンパ節内でLCは抗原特異的なT細胞を感作する(図3)。これが接触過敏症(接触皮膚炎)のメカニズムである。

しかしこの概念は、2005年に登場した論文によって大きく揺るがされた。それはLCは接触過敏症の感作および惹起に重要ではない⁸⁾、あるいはLCを除去されたマウスでは接触過敏症反応が増強する⁹⁾、というものである。これによってLCは少なくともある状況では、ネガティブあるいは“regulatory”に働くことが強く示唆されたのである。そもそも骨髓や末梢血の未熟な細胞からLC類似細胞を作成するのに、GM-CSFのほかIL-4やTGF- β といった抑制性のサイトカインを使ってきたのである。また最近我々は、表皮細胞が産生するケモカインを解析した結果、Th1ケモカインは角化細胞、Th2ケモカインはLCであることを見いだしている¹⁰⁾。この点からもLCのregulatoryな働きが推察されよう。

LCの概念の変遷とともに真皮樹状細胞

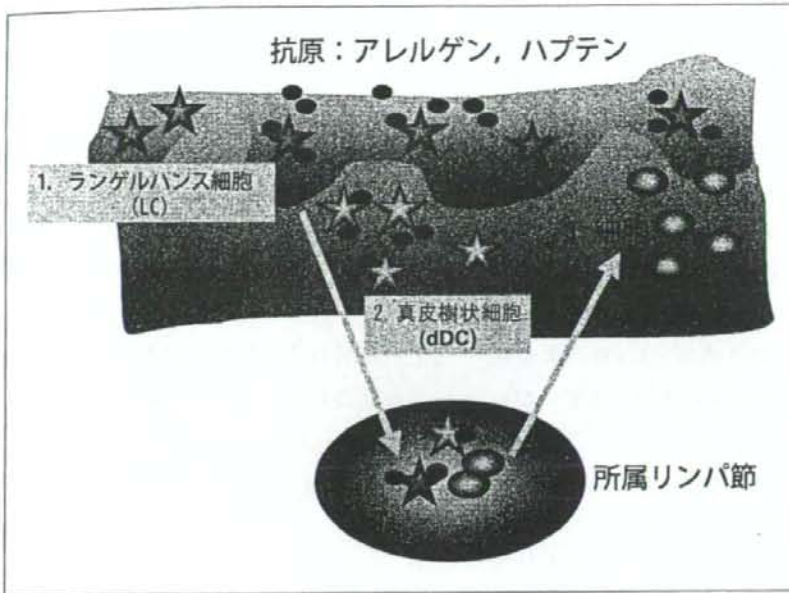


図3 接触過敏症の発症機序

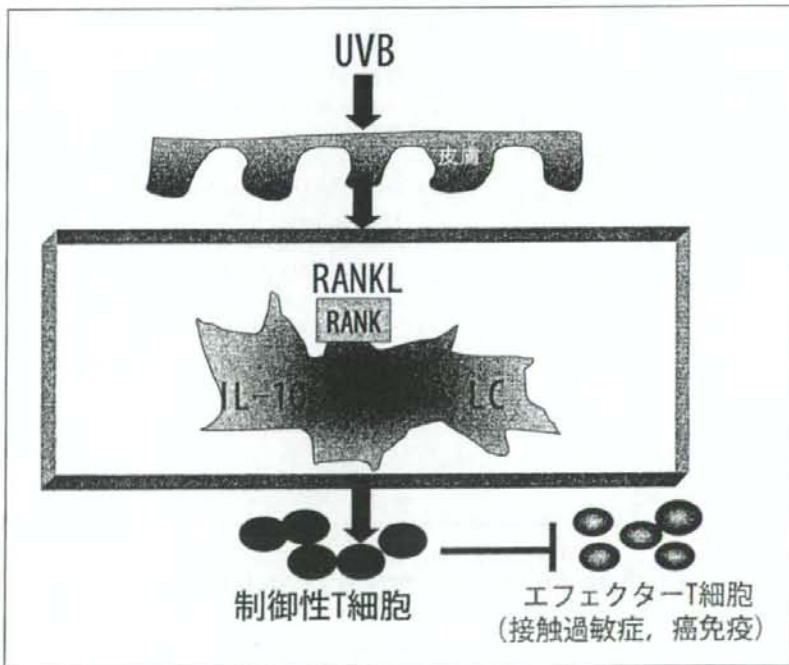


図4 UVBによる免疫抑制のメカニズム：最近の知見

(dermal DC) がクローズアップされた。Dermal DCはLCと違いポジティブなDCであり、従来、接触過敏症が起こる方向で抗原提示を行ってきたのはこのDCとする考えである。つまり接触過敏症はdermal DCとLCのバランスの上に成り立っているということもできる。この知見を踏まえて、UVBによる免疫抑制をもう一度咀嚼する研究が必要になってきたのである。

そこで我々はUVBによるLCとdermal DCの変化について研究を進めている。その結果、どうやらLCはUVB照射とハプテン塗布により成熟化し、かつIL-10産生性になることが判明しつつある(Yoshiki R, *et al.*: 論文準備中)。UVBが照射された角化細胞はRANKリガンド(RANKL)を産生する⁷⁾。RANKLはLC上に発現したRANKに結合する。これによりLCは成熟化すると同時にIL-10産生性となり、所属リンパ節に遊走する。リンパ節内でIL-10産生性LCはTreg細胞を誘導し、最終的に免疫抑制を導く。一方、dermal DCはUVB照射により成熟化してもIL-10の産生量は変化しない。このストーリーが実質的に働いてい

るかは、今後さらなる研究が必要であるが、IL-10のソースを角化細胞に求めるのではなく(ヒト角化細胞はIL-10を産生しない)、LCに求めたのは根本的な解決となろう。過去、Simonら¹¹⁾は、UVB照射LCはTh1細胞を活性化する能力は減弱するが、Th2細胞を活性化する能力は維持され、それが免疫抑制に繋がるとの見解を示している。彼らのいうTh2細胞をTreg細胞と読み解けば、我々の結果と矛盾しない結果といえよう。

文献

- 1) Tokura Y.: *J Dermatol* 19:923-31,1992.
- 2) Sugita K, *et al.*: *J Am Acad Dermatol* 52(Suppl 1):38-40,2005.
- 3) 戸倉新樹: 紫外線と免疫機能. *日皮会誌* 117: 959-962,2007.
- 4) Sakaguchi S, Powrie F: *Science* 317:627-9,2007.
- 5) Tokura Y, *et al.*: *Cell Immunol* 110:305-20,1987.
- 6) Yagi H, *et al.*: *J Immunol* 156:1824-31,1996.
- 7) Loser K, *et al.*: *Nat Med* 12:1372-9,2006.
- 8) Kissenpfennig A, *et al.*: *Immunity* 23:643-54, 2005
- 9) Kaplan DH, *et al.*: *Immunity* 23:611-20,2005.
- 10) Mori T, *et al.*: *J Invest Dermatol* (in press)
- 11) Simon JC, *et al.*: *J Immunol* 145:2087-91,1990

<話題あれこれ>

第31回日本神経科学大会

第31回日本神経科学学会は下記日程で学術総会を開催します。

会期：2008年7月9日(水)～11日(金)

会場：東京国際フォーラム

大会長：岡野 栄之(慶應義塾大学医学部生理学教授)

お問い合わせ先

主催事務局：日本神経科学学会

〒113-0033 東京都文京区本郷7丁目2-2本郷ビル9F

TEL：03-3813-0272/FAX：03-3813-0296

大会事務局：株式会社コングレ

〒102-8481 東京都千代田区麹町5-1 弘済会館ビル

TEL：03-5216-5551/FAX：03-5216-5552

※バックナンバーを会場で販売予定です。お立ち寄り下さい。

【1-2】

紫外線による免疫抑制

戸倉 新樹

産業医科大学皮膚科

要約

光は皮膚に照射されると免疫抑制をもたらす。免疫抑制を誘導する光は紫外線 B (UVB) である。免疫抑制には、照射部位のみでの局所免疫抑制と、全身の免疫抑制がある。局所免疫抑制の機序として、UVB が表皮細胞に照射され、ブラックボックスを通じて、抑制性 T 細胞が誘導されることが示されている。抑制性 T 細胞は、古典的なサブレッサー T 細胞、Th2 細胞を経て、現在は regulatory T 細胞であることが了解されている。表皮細胞が関わるブラックボックスの中身は、Langerhans 細胞の数的・形態的・機能的変化、角化細胞の抑制性サイトカインや PGE2 の産生亢進、ウロカイン酸の trans から cis への変化など多くの研究がされた。最近では UVB により角化細胞から RANKL が産生され、RANK を表出する Langerhans 細胞が regulatory T 細胞を活性化する機序が提唱されている。

1. 紫外線による免疫抑制

光は免疫を抑制する。光と言ってもどんな波長の光でも免疫を抑制する訳ではない。紫外線、特に中波長領域の紫外線 (ultraviolet B, UVB) が免疫抑制をもたらす。これは 1970 年代から知られた事実であり、特にマウスを用いての癌免疫抑制実験系と接触過敏症抑制実験系において多くの研究が為された。1980 年代からは、光免疫学 (photoimmunology) という言葉も市民権を獲得し、研究分野として隆盛を極めたといっ

てよいであろう。紫外線による免疫抑制は、局所性と全身性に分けて取り扱われる¹⁾。局所性は UVB が照射された皮膚のみ免疫抑制が起こるといものである。一方、全身性免疫抑制は、UVB を照射した皮膚のみならず、その他の皮膚にも抑制状態が起こるといものである。つまり局所性は皮膚という場に抑制機序が内在しており、全身性免疫抑制は皮膚ではなく全身的な免疫状態が変調を来していると考えられることができる。一般に、局所性免疫抑制は低い照射量の UVB でみられ、全身性免疫抑制は高い照射量の UVB で起こる。

2. 紫外線免疫抑制の功罪

さて、どうして光免疫抑制なるものが我々の生体には必要なのであろうか。これは本当のところはよく解っていない。しかし局所性免疫抑制を例にとって、想像を逞しくすると次のようにいえるだろう。光が当たる体の部位は露出部であり、接触皮膚炎（かぶれ）を起こしやすい場所である。露出部が絶えずかぶれを起こしていたのでは煩わしい。それに対抗する機構として露出部が簡単には外来抗原に対して反応しないようにさせたとも考えられる。

しかし一方では、免疫抑制がよからぬ現象をもたらしているかもしれない。例えば単純疱疹、典型的には口唇ヘルペスは、日光照射で誘発される。これを皮膚免疫能の低下と簡単に言い切ってしまうかは明確ではないが、一つの例として挙げることができよう。また種痘様水疱症という疾患がある。これは日光照射により、頬部や手背に小水疱、丘疹、痂皮が生ずる疾患である。Epstein-Barr ウイルスが感染したT細胞が活性化されて起こる疾患であり、紫外線による免疫抑制が関連している可能性がある。さらには慢性光線性皮膚炎（chronic actinic dermatitis, CAD）という疾患がある。これは原因不明の慢性光線過敏症であるが、患者の一部にはHIV感染者やHTLV-1感染者がいる²⁾。これらのウイルスはそれぞれAIDSと成人T細胞性白血病（ATL）を起こす。前者はCD4陽性T細胞の数を減らし、後者はCD4陽性T細胞の機能を減弱させる。こうしたCD4陽性T細胞の不全がCADの基礎にある。紫外線照射は表皮細胞の自己抗原表出を導くのみならず、免疫抑制をさらに助長させると考えられる。

3. 局所性と全身性免疫抑制の機序の違い

全身性免疫抑制は皮膚の免疫状態の変調だけでは説明できない。従ってUVBが表皮角化細胞（ケラチノサイト）に照射され、角化細胞は抑制性のサイトカインや脂質メディエーターを産生し、全身の免疫抑制をもたらすというストーリーがすぐ思い立つ。事実、角化細胞はUVBに極めて強く反応してさまざまなサイトカインを産生する。角化細胞の産生する抑制性物質には、IL-10、TNF- α 、IL-1 α 、PGE₂がある³⁾。しかしヒトの角化細胞はマウスとは異なりIL-10を産生しない。抑制性のサイトカインとしてIL-10以外のものに責任を求めるのは酷なことにも思える。そもそもマウスでは全身性の抑制が存在するが、ヒトでは実質的な例があるだろうか。全身に日光暴露を受けると発熱をみる。これは内因性発熱物質であるIL-1 α などによる反応である。それほどサイトカインによる症状を来していても、免疫抑制の事象は少ないのではないだろうか。

という訳で、勢い光免疫抑制は局所性のものに重きが置かれることになる。紫外線誘導性局所性免疫抑制の機序は次項に概説するように、非常に多くの機序が提唱されてきた。

4. 局所性免疫抑制のメカニズム

1980年代からUVBによる局所性免疫の機序は、おもにマウス接触過敏症モデルを用いて研究されてきた。これらはUVBが皮膚に照射されるの、何らかのブラックボックスを通じて抑制性のT細胞が誘導され、これが接触過敏症を起こすエフェクターT細胞や癌免疫を担う細胞障害性T細胞を抑制するというものであった(図1)。ブラックボックスの中身は、1) Langerhans細胞の変化、2) 角化細胞による抑制性物質IL-10、TNF- α 、IL-1 α 、PGE₂の産生亢進、3) ウロカイン酸のtransからcisへの変化、4) dendritic epidermal T cell ($\gamma\delta$ T cell)の優位性変化、など多種多様による候補者が次々と登場した^{1,3)}。これらを一つひとつ説明するのは大きな紙面を割き、かつ読者の興味を殺ぐかもしれないので、ここではこれ以上記さない。ただ簡単に一文で書いてしまった中身は、実に多くの研究と多くの論文から成っていると理解されたい。

それと並行して、抑制性T細胞に関する免疫学的な変遷もみられた(図2)。大きく言えば、CD4陽性サブプレッサーT細胞、Th2細胞、そしていくつかの亜群を経ての制御性T細胞(regulatory T cell, Treg)への集結である。もとよりTregは除去により強い自

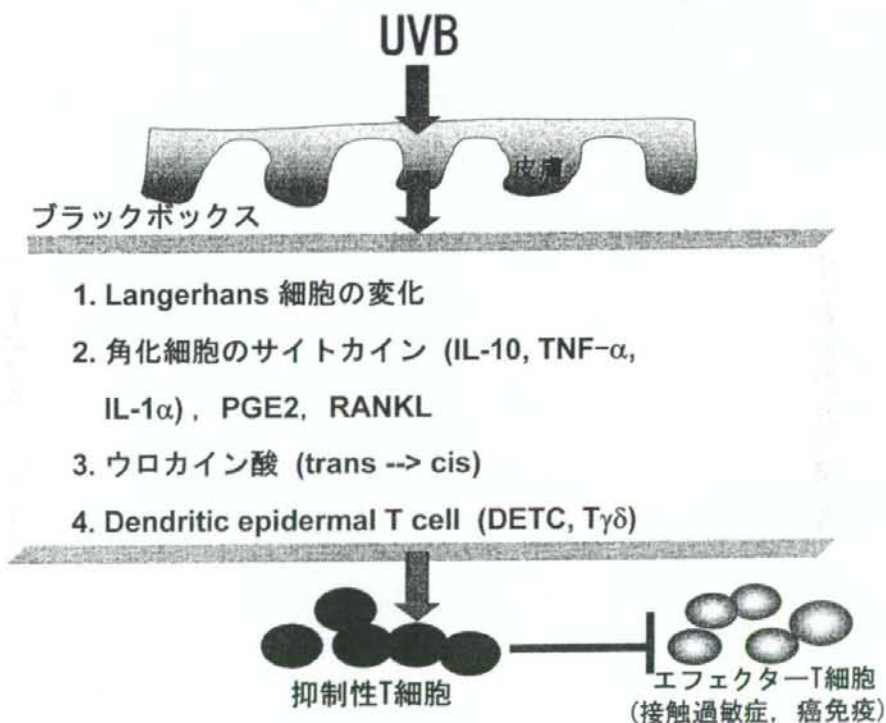


図1. UVBによる免疫抑制のメカニズム：過去の報告

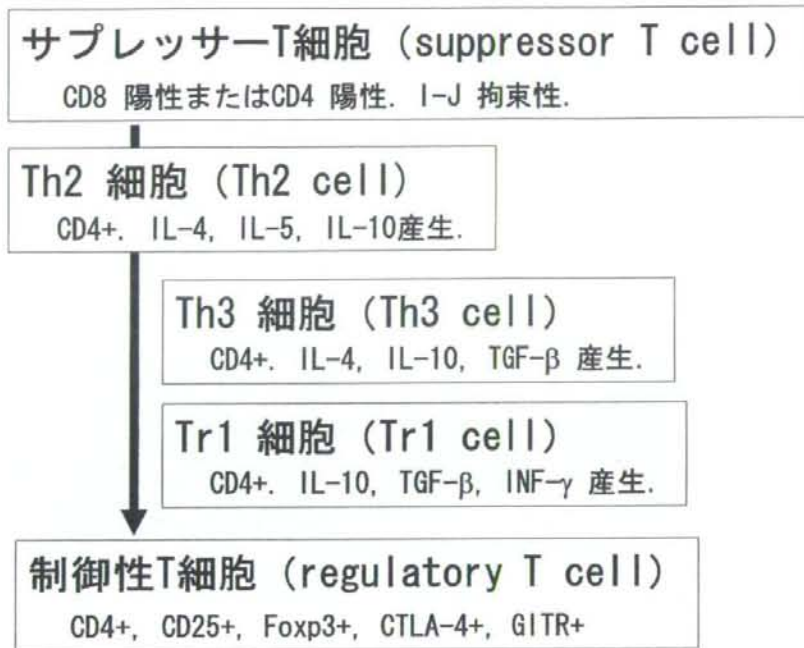


図2. 抑制性T細胞の歴史

己免疫疾患が発生するという一般的な免疫学上の発見として登場した⁴⁾。我々の個人史をみても、UVB誘導性免疫抑制の抑制性T細胞は、CD4陽性サプレッサーT細胞⁵⁾、Th2細胞⁶⁾、と変遷し、現在はTregとの広いコンセンサスに至っている⁷⁾。

つまりUVBが表皮細胞に照射され、ブラックボックスを通じて、Treg細胞が誘導されるのが、局所性免疫抑制の機序である。このブラックボックスをさらに覗くには次項の展開を待たなければならない。

5. 皮膚樹状細胞の新知見に基づく局所性免疫抑制の展開

樹状細胞 (dendritic cell, DC) は抗原提示細胞として最も有効な細胞である。皮膚におけるDCとしてはLangerhans細胞 (LC) が長い間、ポジティブにT細胞に対して抗原提示する細胞として認められてきた。単純化学物質抗原であるハプテンや金属が皮膚に塗布されると、LCを直接的に刺激、あるいは角化細胞がサイトカイン (IL-1 α 、TNF- α 、GM-CSF) を産生し間接的にLCを刺激する。刺激されたLCは形態的に丸く大きくなり、MHC class II分子や共刺激分子 (CD86、CD80、CD54、CD40など) を発現するようになり (これを成熟化"mature"という)、所属リンパ節に遊走する。リンパ節内

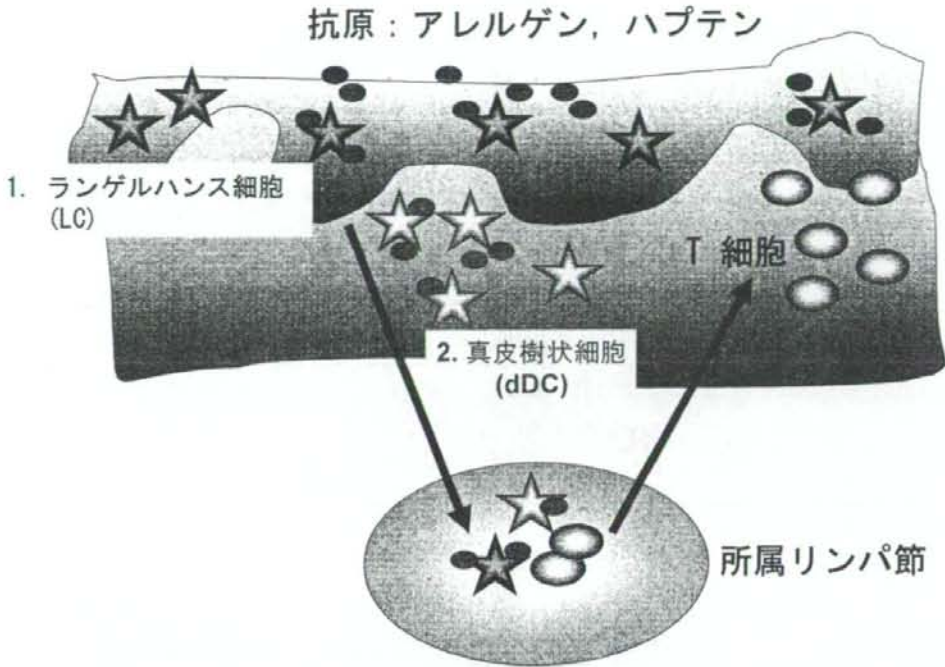


図3. 接触過敏症の発症機序

でLCは抗原特異的なT細胞を感作する(図3)。これが接触過敏症(接触皮膚炎)のメカニズムである。

しかしこの概念は、2005年に登場した論文によって大きく揺るがされた。それはLCは接触過敏症の感作および惹起に重要ではない⁸⁾、あるいはLCを除去されたマウスでは接触過敏症反応が増強する⁹⁾、というものである。これによってLCは少なくともある状況では、ネガティブあるいは“regulatory”に働くことが強く示唆されたのである。そもそも骨髄や末梢血の未熟な細胞からLC類似細胞を作成するのに、GM-CSFのほかIL-4やTGF- β といった抑制性のサイトカインを使ってきたのである。また最近我々は、表皮細胞が産生するケモカインを解析した結果、Th1ケモカインは角化細胞、Th2ケモカインはLCであることを見いだしている¹⁰⁾。この点からもLCのregulatoryな働きが推察されよう。

LCの概念の変遷とともに真皮樹状細胞(dermal DC)がクローズアップされた。Dermal DCはLCと違いポジティブなDCであり、従来、接触過敏症が起こる方向で抗原提示を行ってきたのはこのDCとする考えである。つまり接触過敏症はdermal DCとLCのバランスの上に成り立っているということもできる。この知見を踏まえて、UVBによる免疫抑制をもう一度咀嚼する研究が必要になってきたのである。

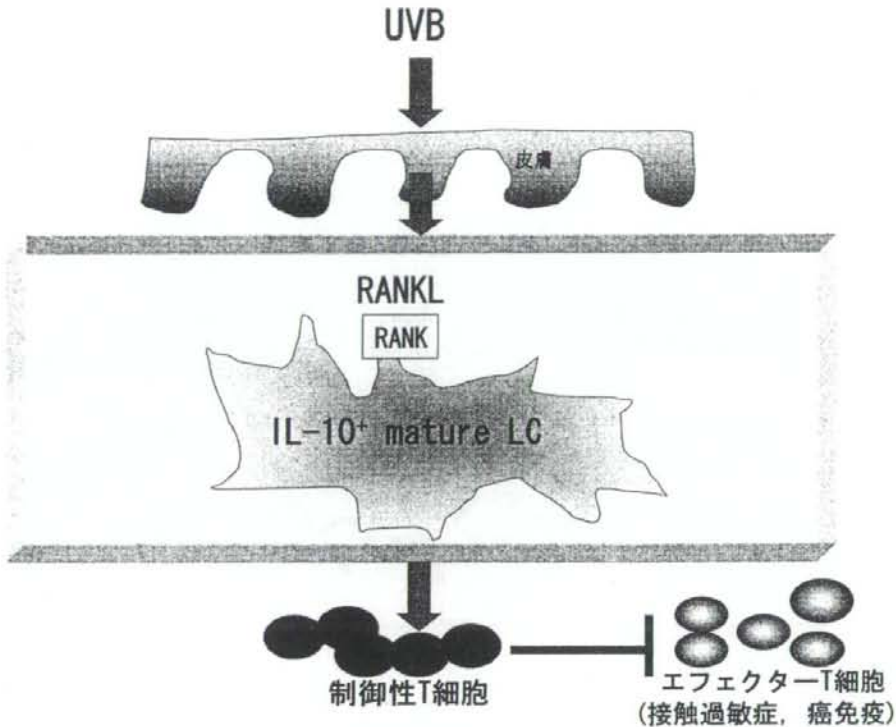


図4. UVBによる免疫抑制のメカニズム：最近の知見

そこで我々はUVBによるLCとdermal DCの変化について研究を進めている。その結果、どうやらLCはUVB照射とハプテン塗布により成熟化し、かつIL-10産生性になることが判明しつつある（文献11及びYoshiki R, et al: 論文準備中¹¹⁾。UVBが照射された角化細胞はRANKリガンド（RANKL）を産生する⁷⁾。RANKLはLC上に発現したRANKに結合する。これによりLCは成熟化すると同時にIL-10産生性となり、所属リンパ節に遊走する。リンパ節内でIL-10産生性LCはTreg細胞を誘導し、最終的に免疫抑制を導く。一方、dermal DCはUVB照射により成熟化してもIL-10の産生量は変化しない。このストーリーが実質的に働いているかは、今後さらなる研究が必要であるが、IL-10のソースを角化細胞に求めるのではなく（ヒト角化細胞はIL-10を産生しない）、LCに求めたのは根本的な解決となろう。過去、Simonら¹²⁾は、UVB照射LCはTh1細胞を活性化する能力は減弱するが、Th2細胞を活性化する能力は維持され、それが免疫抑制に繋がるとの見解を示している。彼らのいうTh2細胞をTreg細胞と読み解けば、我々の結果と矛盾しない結果といえよう。

文献

- 1) Tokura Y: *J. Dermatol.* **19**:923-31,1992.
- 2) Sugita K, et al: *J. Am. Acad. Dermatol.* **52** (Suppl 1):38-40,2005.
- 3) 戸倉新樹: 紫外線と免疫機能. 日皮会誌 **117**: 959-962,2007.
- 4) Sakaguchi S, Powrie F: *Science* **317**:627-9,2007.
- 5) Tokura Y, et al: *Cell Immunol.* **110**:305-20,1987.
- 6) Yagi H, et al: *J. Immunol.* **156**:1824-31,1996.
- 7) Loser K, et al: *Nat. Med.* **12**:1372-9,2006.
- 8) Kissenpfennig A, et al: *Immunity* **23**:643-54, 2005
- 9) Kaplan DH, et al: *Immunity* **23**:611-20,2005.
- 10) Mori T, et al: *J. Invest. Dermatol.* **128**:1719-27,2008.
- 11) Yoshiki R, et al: *J. Invest. Dermatol.* (in press)
- 12) Simon JC, et al: *J. Immunol.* **145**:2087-91,1990.