

加齢に伴う末梢寛容の破綻と扁平苔癬発症機序の研究

分担研究者 小豆澤宏明 大阪大学大学院医学系研究科皮膚学教室 助教

研究要旨 扁平苔癬における帯状の炎症細胞浸潤は、T細胞（制御性T細胞を含む）、NK細胞、樹状細胞（形質細胞様樹状細胞を含む）、マクロファージ、好酸球など多彩であるが、皮膚と粘膜に対する炎症は、皮膚に浸潤するT細胞による表皮障害で、CD8陽性細胞傷害性Tリンパ球（CTL）がPerforinやGranzyme Bといった細胞傷害性分子を介してケラチノサイトの細胞死を誘導するものと考えられる。動物モデルとして、IFN- γ やTNF- α 産生性の自己反応性のT細胞により苔癬型組織反応が誘導されることから、自己免疫の関与が強く示唆される。我々は遺伝子導入による動物モデルをもちいることで、胸腺と扁平苔癬の病態の関連について検討した。生後8ヶ月以降のマウスでは軽度の表皮細胞障害がみられることから、胸腺由来の制御性T細胞による末梢寛容が、緩徐に破綻することで、扁平苔癬でみられるような慢性皮膚炎症が引き起こされることが示唆された。

A. 研究目的

扁平苔癬が胸腺腫の患者にみられるとの報告があり、胸腺と扁平苔癬の病態との関連が示唆される。腫瘍随伴症として、胸腺腫患者にGVHDに酷似した病態がみられ、graft-versus-host-like disease、胸腺腫関連多臓器自己免疫（Thymoma-associated multiorgan autoimmunity）などと呼ばれるが、GVHDと同様にoral erosive lichen planus（OELP）の合併が多い。さらに低 γ グロブリン血症、B細胞減少または欠損、CD4/CD8比の異常による免疫不全をともなうGood症候群は、成人発症で、真菌症や日和見感染症を発症することが知られる。胸腺腫にともなった扁平苔癬では、胸腺腫の切除により扁平苔癬が消失することがあり、扁平苔癬の病態を考える上で興味深い。我々はトランスジェニックマウスで動物モデルをもちいることで、表皮特異的CD8+T細胞による皮膚自己免疫疾患の動物モデルにおいて胸腺と扁平苔癬の病態の関連について検討した。

B. 研究方法

表皮にモデル自己抗原を発現するトランスジェニックマウスとしてケラチン5プロモーター下にニワトリ卵白アルブミン（OVA）を発現するK5-mOVAを用いた（Azukizawa H. et al. Eur J Immunol. 2003 Jul;33(7):1879-88）。表皮傷害性のCD8+T細胞のモデルとしてOVA特異的T細胞受容体トランスジェニックマウスであるOT-Iを用いた。我々は今回K5-mOVAマウスとOT-Iマウスを交配したダブルトランスジェニックマウスを製作し、生後6ヶ月以上の長期にわたり観察を行った。

（倫理面への配慮）

本研究に必要な大阪大学内での遺伝子組み換え実験計画、動物実験計画は承認済みである。

C. 研究結果

1. これまでの研究結果と同様に、K5-mOVAマ

ウスと OT-I マウスを交配すると、表皮抗原特異的な CTL の多くは胸腺でのネガティブセレクションにより、末梢のリンパ組織にはわずかの OT-I 細胞しかみとめず、表皮特異的な自己免疫疾患も発症しない。

2. しかし、それは生後 6 ヶ月までで、生後 8 ヶ月以降の K5-mOVA.OT-I マウスでは軽度の表皮細胞障害がみられた。

D. 考察

我々はこれまで、表皮傷害性の CD8+T 細胞が皮膚を傷害することで、全層表皮壊死を伴った重症の皮膚障害を誘導でき、表皮障害は CD4+CD25+regulatory T cell が樹状細胞を介してその免疫反応を抑制していることを明らかにしてきたが(Azukizawa H. et al. Eur J Immunol. 2005)、今回の研究では、胸腺での、自己反応性 T 細胞の除去、あるいは胸腺由来の制御性 T 細胞の機能が徐々に破綻することで、慢性炎症を引き起こすことを示唆している。実際の患者における胸腺腫関連の扁平苔癬で、胸腺腫が自己反応性 T 細胞の除去、あるいは胸腺由来の制御性 T 細胞の破綻のどちらに主に参与しているのかは、不明であるが、扁平苔癬の病態を考える上で有用と考えられた。

E. 結論

胸腺は、表皮細胞などの臓器特異的な自己抗原を発現することで、自己免疫疾患の発症を回避しており、扁平苔癬における CTL の関与の活性化に、胸腺腫が関連するメカニズムについて、動物モデルを通して解明できるのではないかと考えている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小豆澤 宏明【重症薬疹の診断と治療】薬疹におけるリンパ球刺激試験でとらえる薬剤特異的 T 細胞 臨床免疫・アレルギー科 59 巻 4 号 Page438-444
- 2) 小豆澤 宏明 【薬疹を診る-注意点とその対応】最近の薬疹 注意すべき薬剤とその臨床症状 日本医師会雑誌 142 巻 3 号 Page503-507
- 3) Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S. Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. J Invest Dermatol. 2013 Nov;133(11):2555-65.
- 4) Hirobe S, Azukizawa H, Matsuo K, Zhai Y, Quan YS, Kamiyama F, Suzuki H, Katayama I, Okada N, Nakagawa S. Development and clinical study of a self-dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device. Pharm Res. 2013 Oct;30(10):2664-74.

2. 学会発表

- 1) 井上 知子(大阪大学 皮膚科), 花房 崇明, 小豆澤 宏明, 横見 明典, 片山 一郎 抗 TNF- α 阻害薬投与後に発症した、thymoma non-associated multiorgan autoimmunity の一例 第 112 回日本皮膚科学会総会 横浜 平成 25 年) 6 月 14 日 ~ 16 日
- 2) Hiroaki Azukizawa, A case of TEN induced by aspirine World SCAR joint meeting Keelung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan Nov. 15th 2013

- 3) Hiroaki Azukizawa, Utility of Lymphocyte transformation test demonstrated by flow cytometry. The 8th International Congress of Cutaneous Adverse Reactions. Chang Gung University, Taiwan, Nov 16-17th 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

I. 引用文献

- 1) Azukizawa H, Kosaka H, Sano S, Heath WR, Takahashi I, Gao XH, Sumikawa Y, Okabe M, Yoshikawa K, Itami S. Induction of T-cell-mediated skin disease specific for antigen transgenically expressed in keratinocytes. *Eur J Immunol.* 2003 Jul;33(7):1879-88.
- 2) Azukizawa H, Sano S, Kosaka H, Sumikawa Y, Itami S. Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2005 Jun;35(6):1722-30.