



自己免疫疾患の皮膚病を引き起こす分子の同定と 低分子阻害剤による治療

研究成果のポイント

- ・ 自己免疫性皮膚疾患である乾癬の原因分子 IL-23/IL-22 により誘導される皮膚病は Tyk2 欠損マウスでは起らない。
- ・ IL-23 により誘導される IL-22 分子の産生は Tyk2 欠損マウスでは観察されない。また、IL-23 により誘導される皮膚病は抗 IL-22 抗体で予防される。
- ・ Tyk2 は新たな自己免疫性皮膚疾患である乾癬の新規創薬標的として期待でき、Tyk2 に対する低分子阻害剤により皮膚病の悪化が抑制される。

研究成果の概要

自己免疫性皮膚疾患である乾癬（かんせん）にかかると、皮膚が赤くなって、盛り上がり、皮膚表面が銀白色のかさぶた（鱗屑）となり、それがはがれ落ちる（落屑）という症状が起こります。乾癬によるかゆみには個人差がありますが、症状が進むと病変部の数が増え、互いに合わさり大きくなり、患者の生活レベルに及ぼす障害は極めて大きいものがあります。

今回、私たちは乾癬の進展に関与する細胞内蛋白「Tyk2」を同定しました。Tyk2 を欠損したマウスでは乾癬の進展が観察されません。また、Tyk2 活性を抑制する低分子阻害剤は乾癬の進展を抑制することもわかりました。Tyk2 を標的とする自己免疫性皮膚病、乾癬の新しい薬の開発が期待できます。

本研究は免疫分野の専門雑誌 International Immunology の Advance Access で 12 月 12 日に公表されました。

論文発表の概要

研究論文名：Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation (Tyk2 は乾癬様皮膚炎症の治療標的である)

著者：氏名（所属） Masayuki Ishizaki (Shinagawa R&D center, Daiichi-Sankyo Co., Ltd., Hokkaido University), Ryuta Muromoto (Hokkaido University), Toshihiko Akimoto (Shinagawa R&D center, Daiichi-Sankyo Co., Ltd.), Yuichi Sekine, Shigeyuki Kon (Hokkaido University), Manish Diwan, Hiroaki Maeda (Shinagawa R&D center, Daiichi-Sankyo Co., Ltd.), Sumihito Togi (Hokkaido University), Kazuya Shimoda (University of Miyazaki), Kenji Oritani (Osaka University School of Medicine), Tadashi Matsuda (Hokkaido University)

公表雑誌：International Immunology (<http://intimm.oxfordjournals.org/>)

公表日：英国時間 2013 年 12 月 17 日（火） Advance Access に公表

研究成果の概要

(背景)

自己免疫性の皮膚疾患である乾癬（かんせん, psoriasis）は肘、膝、下腿、腰、頭や爪のまわりなど、体の中でも特に摩擦や接触など刺激の多い皮膚に、厚くがさがさした皮膚（鱗屑：りんせつ）が付き鮮紅色の発赤（紅斑）が続く皮膚病です（図1）。症状が悪くなる状態と良くなる状態を繰り返しながらも、完全に治るには長い時間がかかり、生涯にわたることもあります。我が国では男性に多く、女性の2倍程の頻度で発症します。また、患者の数は人口の約0.05~0.1%、約10万人いると推定されています。欧米ではさらに多く、総人口の約2~3%が乾癬患者であると推定され、一般の人にも乾癬という病気が広く知られています。乾癬は自分自身のリンパ球が皮膚の一番外側の細胞である角化細胞を攻撃する免疫反応により、皮膚が発赤し厚くなり、角層がフケのようにバラバラと落ちる鱗屑（りんせつ）と呼ばれる症状が生じます。乾癬の皮膚では、リンパ球や好中球と呼ばれる白血球が多数、皮膚に集まってきています。この白血球が表皮に作用し、健康な皮膚に比べて、乾癬では表皮が異常に厚くなり、角層もそれにつれて厚くなる様子が観察されます。このように乾癬は自分の皮膚に対して自分のリンパ球が少し過剰に反応し攻撃することで生じる、自己免疫性の皮膚の病気です。最近の免疫学的な研究では、リンパ球の中の攻撃型のTリンパ球と呼ばれる細胞がその攻撃の主体で、中でもTh1細胞やTh17細胞と呼ばれるT細胞集団が乾癬では優位とされます。この活性化されたTリンパ球が分泌する液性タンパク質であるサイトカイン、腫瘍壊死因子（TNF）やインターロイキン12（IL-12）、インターフェロンガンマなどの刺激により、白血球が浸潤し、角化細胞の分裂が亢進し、表皮が肥厚し角層も厚くなり、毛細血管が拡張して皮膚が紅くなります。近年特にTh17細胞と乾癬発症、増悪化との関連が注目されており、新たなTh17細胞関連のサイトカインとしてIL-17、IL-23、IL-22といったサイトカイン群も乾癬治療の標的となっており（図2）、実際に乾癬治療の生物製剤として抗TNF抗体だけでなく、ヒト型抗IL-12/23抗体ウステキヌマブも尋常性乾癬治療薬として臨床応用されています。

私たちはTh1・Th17細胞の分化に関与するIL-12やIL-23などのサイトカインの細胞内シグナル伝達において重要な分子のひとつであるTyrosine kinase 2（Tyk2）の働きについて研究してきましたが、本研究では、Tyk2蛋白が自己免疫性の皮膚疾患、乾癬の発症、増加悪化にどのように働くかを、Tyk2欠損マウスを用いて検討しました。さらにTyk2に対する低分子阻害剤の乾癬の発症、増加悪化への効果も検討しました。

(研究成果)

IL-23と乾癬の発症との関連が注目され、マウスの耳にIL-23を投与することにより乾癬症状である皮膚の炎症、肥大や白血球の浸潤が誘導されますが、Tyk2欠損マウスにおいてはそれらの症状が有意に緩和されました。さらにこれらのTyk2欠損マウスにおいては乾癬の発症に関連するといわれている種々の炎症を誘導するサイトカインや抗菌ペプチドの産生が有意に低下していました。また、IL-23同様にTh17細胞関連サイトカインとして知られるIL-22をマウスの耳に投与することによって誘導される皮膚の炎症、肥大がTyk2欠損マウスにおいては有意に緩和されました。即ち、生体内におけるIL-22の作用にTyk2の存在が必要であることがわかりました。合わせてIL-23投与によって誘導される皮膚の炎症、肥大が抗IL-22抗体投与で有意に緩和されることも明らかにしました。さらにTyk2に対する低分子阻害剤でIL-23投与によって誘導される皮膚の炎症、肥大が有意に緩和されることも明らかにしました。以上、Tyk2蛋白は生体内でTh17細胞関連サイトカインとして知られるIL-22やIL-23のシグナル伝達分子として機能し、これらのサイトカインが関与する乾癬の発症、増加悪化にも影

響する蛋白であり、実際にその低分子阻害剤が生体内で病気の予防効果を示すことが明らかになりました(図3)。

(今後への期待)

自己免疫性の皮膚病である乾癬患者のための新しい薬の開発を行う際に、Tyk2 蛋白は非常に重要な標的分子となると考えられます。

お問い合わせ先

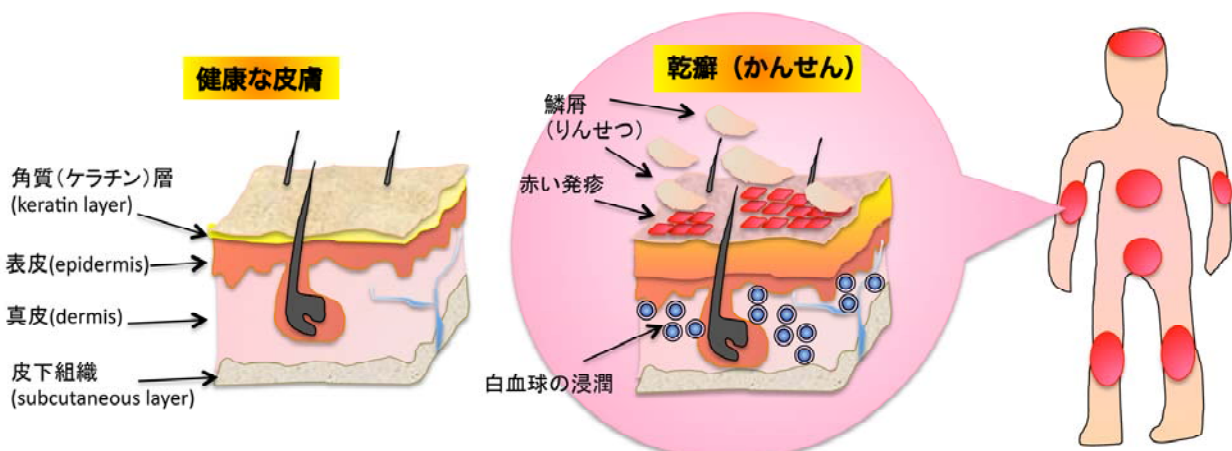
所属・職・氏名：北海道大学大学院薬学研究院 教授 松田 正 (まつだ ただし)

TEL: 011-706-3243 FAX: 011-706-4990 E-mail: tmatsuda@pharm.hokudai.ac.jp

ホームページ: <http://www.pharm.hokudai.ac.jp/eisei/index.html>

【参考図】

図1 自己免疫疾患の皮膚病・乾癬 (かんせん, 英: psoriasis) の症状



自己免疫性の皮膚疾患である乾癬(かんせん, psoriasis)は肘,膝,下腿,腰,頭や爪のまわりなどの皮膚に,厚くがさがさした皮膚(鱗屑:りんせつ)が付き,鮮紅色の発赤(紅斑)が続く皮膚病です。症状の悪くなる状態と良くなる状態を繰り返しながらも,完全に治るには長い時間がかかり,時には生涯にわたることもあります。我が国では男性に多く,女性の2倍程の頻度で発症します。また,患者さんの数は1000人に1人,全国に約10万人いると推定されています。欧米ではさらに多く,1000人に20~50人が乾癬患者であると推定され,一般の人にも乾癬という病気が広く知られています。

図2 自己免疫疾患の皮膚病・乾癬増悪化の分子機構

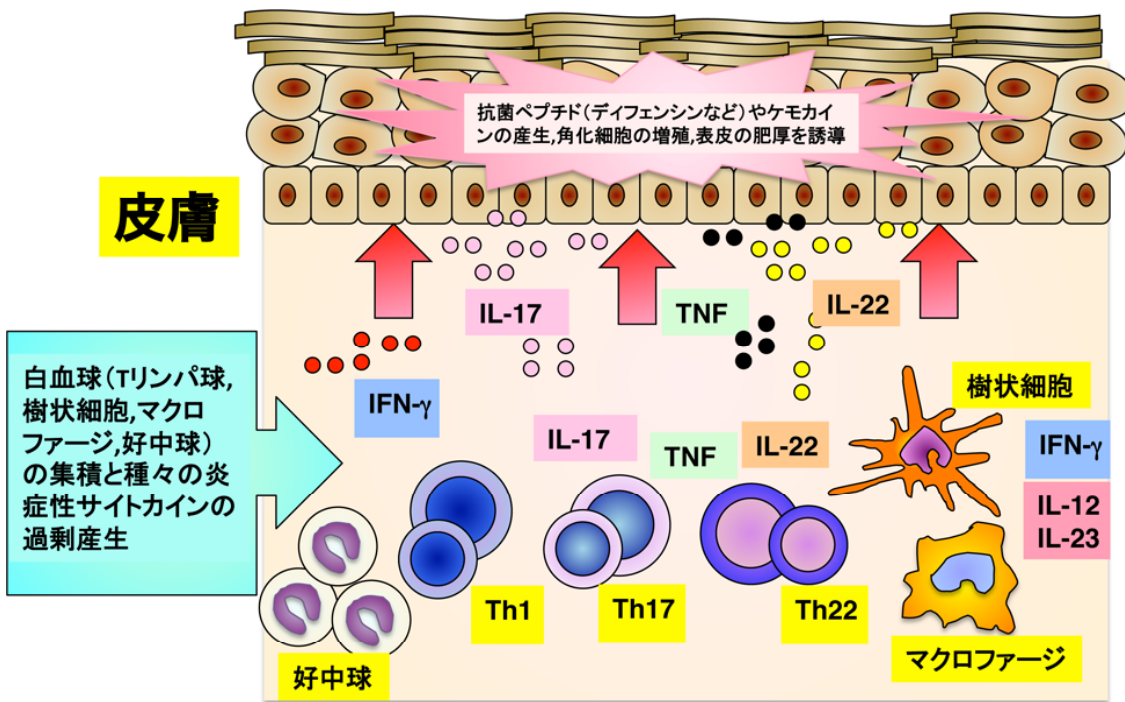


図3 乾癬増悪化におけるTyk2関連サイトカインシグナル伝達系の関与

