特集

「新たな免疫制御治療」

乾癬における免疫制御療法

藤 田 英 樹

日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野

Immunosuppressants for the Treatment of Psoriasis

Hideki FUJITA

Division of Cutaneous Science, Department of Dermatology, Nihon University School of Medicine

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that is mediated by T-cell dependent immune responses. Cyclosporine, a general suppressor of T cells, has been used to treat psoriasis. Biologics targeting various immune-associated cytokines are also currently in use or are under development. TNF- α inhibitors are successful examples of such biologics. More recent biologics have targeted a psoriasis-specific immune pathway, IL-23/Th17. The IL-12/23p40 inhibitor, ustekinumab, as well as the IL-17 antagonists secukinumab, ixekizumab, and brodalumab, have proven to be highly effective for psoriasis and have been approved for clinical use. This review discusses the treatment of psoriasis with immunosuppressants in the context of the current understanding of psoriasis pathophysiology.

Key words: psoriasis, biologics, IL-23, IL-17, TNF- α
乾癬, 生物学的製剤, IL-23, IL-17, TNF- α

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2017; 76 (1): 31–35)

要旨 乾癬はT細胞性免疫に基づく慢性炎症性皮膚疾患である。これまで乾癬における免疫制御療法にT細胞機能を広汎に抑制するシクロスポリンが使用されてきた。近年、免疫反応に関係するサイトカインをターゲットとした生物学的製剤が多数登場し、すでに臨床の場で使用されているとともに新規薬剤の開発も進んでいる。TNF- α 阻害薬はそのような生物学的製剤としての成功例であるが、より最近の生物学的製剤は乾癬の免疫反応の中心をなす IL-23/Th17 の経路をターゲットとしている。IL-12/23p40 阻害薬のウステクヌマブや IL-17 阻害薬のセクキヌマブ・イクセキツマブ・ブロードアルマブは乾癬に対して優れた効果が証明され、本邦でもすでに乾癬に対して承認済みである。本稿では乾癬の免疫制御療法の発展を、その病態理解の進歩とともに解説する。

はじめに

表皮角化細胞の増殖あるいは角質の剥離障害によって角質肥厚を主な病態とする疾患群を角化症という。中でも炎症所見の著明な角化症、つまり潮紅（赤くなること）と角化の両者を併せ持つ角化症を炎症性角化症と称するが、乾癬はその代表である。乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患であるが、本邦における罹患率は0.1～0.3%程度と推定されている^{1,2)}。一方、欧米における罹患率は2～4%とされ³⁾、罹患率にはかなり人種差がある。乾癬は尋常性（局面型）乾癬、関節症性乾癬（尋常性乾癬に乾癬特有の関節炎を伴った病態）、（急性）滴状乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬に大きく分類されるが、尋常性乾

癬が約90%を占めるため、以下単に乾癬と記載した場合は尋常性乾癬 (Fig. 1) を意味するものとする。乾癬の治療にはステロイド外用、活性型ビタミンD₃外用、エトレチナート内服、シクロスポリン内服、TNF- α 阻害薬、IL-12/23p40 阻害薬、IL-17 阻害薬があるが、本稿では特にその中でも免疫制御療法につき、乾癬の病態理解の歴史を踏まえて解説する。

1. 乾癬が免疫疾患であると解明されるまで

Fig. 2 に示す通り、乾癬の病理組織学的な特徴は表皮の棍棒状肥厚と過角化（角質の肥厚）である。また角層内にはしばしば好中球の集積がみられ、これを Munro 微小膿瘍と呼ぶ。さらに、表皮には顆粒層が失われ、角質には細胞の核が残存している錯角化の所見がみられるが、これらの所見は表皮角化細胞の分化異常を反映したものである。真皮乳頭層には血管の増生と拡張があり、これにより臨床的に赤く見える。さらに真皮上層の血管周囲には単核球が浸潤する。

このように乾癬は病理組織学的に表皮角化細胞の増殖や分化異常を反映した所見が目立つことから、1970年代頃までは乾癬は表皮角化細胞の異常に基づく疾患と認識され、免疫疾患とは考えられていなかった。ところが、T細胞機能を強力に抑制する薬剤であるシクロスポリンの有効性を関節リウマチ患者を対象として評価するパイロット試験において、4例の乾癬性関節炎患者も組み入れたところ、シクロスポリンは乾癬の皮疹に対して驚くべき効果を発揮したという報告が1979年になされ⁴⁾、乾

Fig. 1 Clinical features of psoriasis vulgaris.

癬の免疫学的側面が注目されるようになった。しかし、シクロスポリンはT細胞のみならず、表皮角化細胞のDNA合成や増殖に対して抑制的に働く^{5,6)}。したがって、シクロスポリンの有効性のみを根拠に乾癬がT細胞性免疫疾患であると簡単に結論づけることはできない。その後、リンパ球選択的に働くサイトカインであるIL-2とジフテリア毒素の融合製剤（denileukin diftitox; 米国では皮膚T細胞リンパ腫の治療薬として承認されている）が乾癬に対して優れた効果を発揮するという臨床研究報告が1995年に発表され⁷⁾、乾癬がT細胞性免疫疾患であることが確立した。

2. 免疫制御療法の発展

～乾癬非特異的免疫制御療法の時代～

このような背景の中、1992年にシクロスポリンが本邦でも保険適用となり乾癬の治療薬として広く使われるようになった。しかし、シクロスポリンはT細胞機能を広汎に抑制する薬剤であり、体内のすべてのT細胞が乾癬の病態に関わっているわけではないことを考えると、シクロスポリンによる治療は乾癬非特異的免疫制御療法である。

T細胞性免疫応答を含め、一般に免疫応答においてはサイトカインが細胞間の情報伝達物質として重要な役割を果たす。乾癬の病変部皮膚でも各種細胞から分泌されるサイトカインが病態形成に寄与していると考えられており、古くからIL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , TGF- α , HB-EGF等のサイトカインの病態への関わりが報告されてきた。しかし、これらのサイトカインがそれぞれどの程度重要であるかは不明であった。そのような中、2000年に乾癬を合併していたクローン病患者をTNF- α 阻害薬であるインフリキシマブで治療したところ、乾癬

Fig. 2 Histopathological features of psoriasis vulgaris. (a) Normal skin (H.E. staining, ×40), (b) Lesional psoriatic skin (H.E. staining, ×40).

の皮疹が劇的に改善したという報告がなされた⁸⁾。その後、TNF- α 阻害薬は臨床試験において乾癬に対する非常に高い効果が示され^{9,10)}、本邦でも2010年にインフリキシマブおよびアダリムマブが乾癬に対して承認され、両薬剤はすでに乾癬治療に広く使用されている。逆に言うと、乾癬の病態におけるTNF- α の重要性が立証されたことになる。しかし、TNF- α の作用も非常に広汎であり、T細胞性免疫という視点からするとTNF- α 阻害薬はやはり、乾癬非特異的免疫制御療法といわざるを得ない。よって、乾癬の病態により特化した治療法の開発が望まれた。

3. T細胞性免疫疾患としての乾癬の病態の理解の進歩

乾癬により特化した免疫制御療法が開発されるためには、T細胞免疫疾患としての詳細な病態理解が必要になる。T細胞性免疫応答はどのヘルパーT細胞のサブセットが優勢になっているかによって特徴づけられる。現在、ヘルパーT細胞は大きくTh1, Th2, Th17の3種類に分類されている（他に制御性T細胞などのサブセットも存在する）。ヘルパーT細胞はサブセットごとに産生するサイトカインのパターンが異なるが、Th1細胞はIFN- γ などのサイトカインを主に産生し、細胞内病原体の排除や癌細胞の排除などの細胞性免疫に関わる。一方、Th2細胞はIL-4やIL-13などのサイトカインを産生し、抗体産生などの液性免疫や寄生虫の排除、アレルギー性疾患に関わる。さらに、Th17細胞は

IL-17 や IL-22 を産生し、細胞外寄生細菌や真菌に対する防御反応に関わる。乾癬病変部では Th1 サイトカインの IFN- γ は高発現するものの、IL-4 の発現はほとんどない¹¹⁾。一方、乾癬病変部では Th17 サイトカインの IL-17 や IL-22 も高発現する¹²⁻¹⁵⁾。ここで一般に、T 細胞は強力な抗原提示細胞である樹状細胞によって活性化されるが、どのヘルパー T 細胞サブセットが優位になるかは樹状細胞から産生されるサイトカインの種類によって大きく左右される。ナイーブ T 細胞から Th1 への分化や IFN- γ 産生誘導においては樹状細胞から産生される IL-12 がキーとなるが、IL-12 は p35 と p40 の二つの異なるサブユニットから構成されるヘテロダイマーである。一方、Th17 細胞の増殖や維持には同様に樹状細胞から産生される IL-23 が非常に重要であり、IL-23 は p19 と p40 の二つのサブユニットから構成されるヘテロダイマーである。つまり、IL-12 と IL-23 は p40 を共有している。2004 年に乾癬の病変部皮膚では p19 および p40 の発現が上昇しているものの p35 の発現上昇がないことが報告され¹⁶⁾、病変部皮膚では IL-12 よりも IL-23 が重要であることが示唆された。さらに、実際に乾癬病変部の樹状細胞が TNF- α や inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) と共に IL-23 を発現していることが明らかになり^{12,17)}、IL-23/Th17 経路がより注目されるようになった。

IFN- γ /Th1 よりも IL-23/Th17 経路が注目されるようになったのにはもう一つ理由がある。それは Th1 および Th17 関連サイトカインの表皮角化細胞への作用の違いである。Th17 サブセット発見以前には乾癬は Th1 疾患と考えられていた。その際、特に IFN- γ や TNF- α は表皮角化細胞から IL-8/CXCL8 などの好中球を遊走さ

せるケモカインの産生を誘導するものの、角化細胞の増殖自体には抑制的に働く^{18,19)}という点が大きな疑問であった。Th17 サイトカインの IL-17 は表皮角化細胞に作用すると、IL-8/CXCL8 などの好中球を遊走させるケモカイン、Th17 細胞自身や樹状細胞などを遊走させる

Fig. 3 Efficacy of IL-17 inhibition in a patient with psoriasis vulgaris.

(a) Before treatment. Well-demarcated red plaques with overlying scale are distributed over the back. (b) After seven weeks of treatment with anti-IL-17A antibody secukinumab. Only hyperpigmentation is observed with resolution of the plaques.

Fig. 4 Immunopathogenesis of psoriasis vulgaris.

CCL20, さらに乾癬の病変部での発現上昇が知られている抗菌ペプチド群の産生を誘導する²⁰⁾。また, *in vitro* の培養3次元表皮モデルにもう一つのTh17サイトカインであるIL-22を作用させると, 顆粒層の減少と錯角化を伴う表皮肥厚が観察される²¹⁾。これは前述の乾癬の表皮でみられる変化である。

その後, 実際の治療におけるIFN- γ /Th1およびIL-23/Th17経路に関わる分子の乾癬病変部での発現動態と皮疹の改善の度合いの相関が比較検討された。その結果, TNF阻害薬の一つであるエタネルセプト(本邦では乾癬に対して未承認), 紫外線(ナローバンドUVB), シクロスポリンのいずれで治療を行っても, 病変部におけるIL-17やIL-22などのTh17関連分子の発現変化は治療の反応性と強い相関があるのに対して, IFN- γ をはじめとするTh1関連分子の発現変化は治療の反応性との相関は非常に弱いことが判明した^{22~24)}。つまり, 乾癬の病態におけるIL-23/Th17経路の重要性とともに, この経路に関係する分子を阻害することが治療戦略となりうることが示唆された。

4. 乾癬の病態に特化した免疫制御療法の時代へ

IL-23/Th17の経路に関わる分子を直接的に阻害する薬剤として最初に登場したのがウステクヌマブである。ただし, ウステキヌマブはIL-12およびIL-23共通のサブユニットであるp40に対する抗体であるため, IL-12とIL-23の両方の作用を阻害する。実際, ウステキヌマブはIL-23/Th17の概念が確立する以前よりIL-12をターゲットとしてTh1関連疾患の治療薬として開発が進められていたが, 結果的にはIL-23も同時に阻害することになり, IL-12/Th1とIL-23/Th17の両方の経路を阻害する薬剤となったという経緯がある。実際の臨床試験においてもウステクヌマブの優れた臨床的効果が示されており²⁵⁾, 本邦では2011年に乾癬に対して承認され, すでに臨床の場で広く使用されている。続いて登場したのがTh17サイトカインの代表であるIL-17の作用を直接的に阻害する薬剤である。IL-17阻害薬であるセクキヌマブ(抗IL-17A抗体), イキセキツマブ(抗IL-17A抗体), プロダルマブ(抗IL-17受容体A抗体)の三剤が乾癬に対して非常に優れた効果を発揮することが示されており^{26~28)}, 2015年に最初のIL-17阻害薬としてセクキヌマブが本邦で世界に先駆けて乾癬に対して承認され, すでに臨床の場で広く使用されている。イキセキツマブとプロダルマブについても2016年7月に本邦で乾癬に対して承認された。IL-17阻害薬の乾癬に対する効果の例をFig. 3に示す。さらに, p40と共にIL-23のもう一つのサブユニットであるp19に対する抗体も現在臨床試験が進行中である。抗p19抗体はIL-12に対する作用がなく, IL-23のみ阻害するためIL-23/Th17経路に特化した薬剤である。現在Guselkumab, Tildrakizumab,

Risankizumabの三剤が乾癬を対象とした臨床試験中であるが, いずれの薬剤も乾癬に対しての優れた効果がすでに報告されており^{29~31)}, 今後日常臨床の場に登場し, 新たな治療選択肢となることが期待される。また逆に, 上記の各薬剤が乾癬に対して優れた効果を示したという事実そのものが乾癬の病態におけるIL-23/Th17仮説を実証したともいえる。ちなみに, もう一つのTh17サイトカインであるIL-22については, 抗IL-22抗体を用いて治療しても乾癬に対する十分な臨床的効果が得られず, 開発が断念された。よって, 乾癬における表皮肥厚は少なくともIL-22だけの作用で生じるわけではなく, この点のメカニズムについては現在不明な点が多い。ところで, 抗IFN- γ 抗体の乾癬への効果は非常に限定的であり³²⁾, やはり乾癬の病態においてTh17に比べるとTh1はあまり重要ではないようである。

おわりに

最後に乾癬の免疫学的病態の概略をFig. 4に示す。このような病態理解は, 実は各種サイトカインをピンポイントに阻害する治療を含め, 乾癬に対する各種免疫制御療法の成否によってもたらされたといえる。乾癬において免疫制御療法は乾癬の治療法に大きな進歩をもたらしたのみならず, 病態理解の進歩にも大きく貢献した。今後さらに乾癬に特化した免疫制御療法の発展が期待される。

本論文に関して, 著者には申告すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 小澤 明. 乾癬 2006. 日皮会誌 2006; **116**: 143–163.
- 2) 飯塚 一. 全身性炎症性疾患としての乾癬. 皮膚科の臨床 2014; **56**: 2119–2129.
- 3) Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2006; **26**: 314–320.
- 4) Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; **301**: 555.
- 5) Khandke L, Krane JF, Ashinoff R, et al. Cyclosporine in psoriasis treatment. Inhibition of keratinocyte cell-cycle progression in G1 independent of effects on transforming growth factor alpha/epidermal growth factor receptor pathways. *Arch Dermatol* 1991; **127**: 1172–1179.
- 6) Fisher GJ, Duell EA, Nickoloff BJ, et al. Levels of cyclosporin in epidermis of treated psoriasis patients differentially inhibit growth of keratinocytes cultured in serum free versus serum containing media. *J Invest Dermatol* 1988; **91**: 142–146.
- 7) Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; **1**: 442–447.
- 8) Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB. Treatment with anti-tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**: 829–830.

- 9) Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; **366**: 1367–1374.
- 10) Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; **58**: 106–115.
- 11) Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol* 1994; **102**: 145–149.
- 12) Guttman-Yassky E, Lowes MA, Fuentes-Duculan J, et al. Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis. *J Immunol* 2008; **181**: 7420–7427.
- 13) Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, et al. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol* 2008; **181**: 4733–4741.
- 14) Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; **128**: 1207–1211.
- 15) Harper EG, Guo C, Rizzo H, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes *in vitro* and *in vivo*: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2009; **129**: 2175–2183.
- 16) Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004; **199**: 125–130.
- 17) Lowes MA, Chamian F, Abello MV, et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; **102**: 19057–19062.
- 18) Hancock GE, Kaplan G, Cohn ZA. Keratinocyte growth regulation by the products of immune cells. *J Exp Med* 1988; **168**: 1395–1402.
- 19) Detmar M, Orfanos CE. Tumor necrosis factor-alpha inhibits cell proliferation and induces class II antigens and cell adhesion molecules in cultured normal human keratinocytes *in vitro*. *Arch Dermatol Res* 1990; **282**: 238–245.
- 20) Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* 2014; **32**: 327–355.
- 21) Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 2008; **159**: 1092–1102.
- 22) Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007; **204**: 3183–3194.
- 23) Johnson-Huang LM, Suárez-Fariñas M, Sullivan-Whalen M, et al. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. *J Invest Dermatol* 2010; **130**: 2654–2663.
- 24) Haider AS, Lowes MA, Suárez-Fariñas M, et al. Identification of cellular pathways of “type 1,” Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol* 2008; **180**: 1913–1920.
- 25) Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; **371**: 1675–1684.
- 26) Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; **371**: 326–338.
- 27) Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015; **386**: 541–551.
- 28) Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1318–1328.
- 29) Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2015; **373**: 136–144.
- 30) Papp K, Thaçi D, Reich K, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an Anti-IL-23p19 Monoclonal Antibody, Improves Psoriasis in a Phase 2b Randomized Placebo-Controlled Trial. *Br J Dermatol* 2015; **173**: 930–939.
- 31) Krueger JG, Ferris LK, Menter A, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015; **136**: 116–124.
- 32) Harden JL, Johnson-Huang LM, Chamian MF, et al. Humanized anti-IFN- γ (HuZAF) in the treatment of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; **135**: 553–556.