

がん免疫療法の副作用である乾癬様皮膚炎の発症メカニズムを解明 ～通常の乾癬とは異なる治療標的の発見～

がんの治療に、抗 Programmed cell death (PD) -1 抗体をはじめとした免疫チェックポイント阻害薬が登場し、これまでにない良好な成績を挙げています。一方で、これらのがん免疫療法では、免疫が活性化することによって副作用が生じます。特に皮膚ではその発症頻度が高く、がん治療の妨げになります。

本研究では、皮膚の免疫関連副作用の一つである乾癬様皮膚炎に着目しました。その結果、抗 PD-1 抗体投与中に乾癬様皮膚炎を発症した場合、その皮疹において表皮への CD8 T 細胞（免疫を活性化する細胞）浸潤が通常の乾癬症例より多く、かつ血液中で、炎症を促進するサイトカインの一つであるインターロイキン (IL) -6 が上昇していることが分かりました。また、乾癬様皮膚炎マウスモデルを解析すると、PD-1 シグナルを欠くマウスでは、ヒトと同様、表皮 CD8 T 細胞浸潤が目立ち、皮膚炎も悪化していました。CD8 T 細胞上のみで PD-1 シグナルを欠く、特殊なマウスでも同様に、皮膚炎は悪化します。これらの PD-1 シグナル阻害下での乾癬様皮膚炎は、野生型マウスの乾癬様皮膚炎には無効である抗 IL-6 受容体抗体で治療することができました。

この結果は、PD-1 阻害療法下での乾癬様皮膚炎は、特に CD8 T 細胞上の PD-1 が阻害されることによって惹起されていること、通常の乾癬と異なり、IL-6 標的療法が、この免疫関連副作用の皮膚炎の特異的治療法となり得ることを示しています。本研究では、特に乾癬様皮膚炎を取り上げていますが、他の重要臓器における免疫関連副作用にも応用できる結果と考えられ、免疫関連副作用の制御により、さらに良いがん免疫療法の施行に結び付けることを目指しています。

研究代表者

筑波大学医学医療系

沖山 奈緒子 講師

研究の背景

がんの治療においては、programmed cell death(PD)-1をはじめとした免疫チェックポイント分子^{注1)}の阻害剤が臨床応用され、このがん免疫療法は、今までにない治療方法として、皮膚の悪性黒色腫をはじめとして、多くのがん治療に光明を与えています。PD-1などの免疫チェックポイント分子は、T細胞など免疫担当細胞上に発現し、PD-L1やPD-L2といったリガンドが結合すると、免疫活性を抑えるシグナルが入ります。免疫チェックポイント阻害薬は、このシグナルを阻害することで、免疫を活性化し、がん免疫を増強することで、がんを克服します。一方で、免疫機構が増強することで、人為的な自己免疫性疾患とも言える、特有の副作用（免疫関連副作用）も出てきます。

免疫関連副作用は、あらゆる臓器で発症し、肝炎、肺炎、大腸炎、甲状腺炎や下垂体炎、神経炎、筋炎、自己免疫性糖尿病などが起こりますが、皮膚に起こる免疫関連副作用が最も頻度が高く、「皮疹」として報告される中には、扁平苔癬やStevens-Johnson症候群、白斑、また乾癬様皮膚炎などが含まれます。これらの免疫関連副作用の制御には、がん免疫療法の中止、ステロイドなど非特異的免疫抑制剤の投与が行われますが、これによって、がん免疫療法の抗がん効果も相殺されてしまいます。

一方、通常の乾癬は炎症性皮膚疾患の一つで、インターロイキン（interleukin, IL）-23で制御されるIL-17産生CD4 T細胞（Th17細胞）がその病態の中心であることが明らかになっています。境界明瞭な角化性紅斑が多発し、時に爪甲も破壊されます。皮膚生検を行うと、角層下に好中球（白血球の一種）が関与する微小膿瘍が形成され、表皮は肥厚し、角化の促進が観察されます。

本研究では、PD-1シグナル阻害下で発症する乾癬様皮膚炎には、通常の乾癬と異なる点があるのか、またその場合の治療標的は何かを、探索しました。

研究内容と成果

本研究ではまず、悪性黒色腫で抗PD-1抗体によるがん免疫療法によって乾癬様皮膚炎を発症した症例と、通常の乾癬の症例の、皮膚生検組織を比較しました。その結果、PD-1シグナル阻害下乾癬様皮膚炎の特徴として、表皮内にCD8 T細胞が優位に浸潤していることを見出しました（図1a）。また、これらの症例と、悪性黒色腫で抗PD-1抗体によるがん免疫療法を施行されたが、免疫関連副作用を発症しなかった症例の血清サイトカインを調べたところ、炎症を促進するIL-6の上昇が乾癬様皮膚炎症例の特徴であることも分かりました（図1b）。

そこで、免疫を活性化する薬剤イミキモドを皮膚に塗布することで乾癬様皮膚炎を惹起したモデルマウスを用いて、さらに詳細に解析しました。すると、PD-1欠損マウスもしくは抗PD-1抗体治療マウスに乾癬様皮膚炎を惹起した場合、野生型マウスを用いた場合に比べ、皮膚炎が悪化し、さらにCD8 T細胞上のみでPD-1を欠損させたマウスでも同様に、皮膚炎は悪化しました（図2）。これらのPD-1シグナル阻害下乾癬様皮膚炎は、ヒトと同様に、表皮内CD8 T細胞浸潤が増強しているという特徴があります。また、抗IL-6受容体抗体を使って治療実験を行ったところ、PD-1全欠損マウス、CD8 T細胞上PD-1欠損マウスともに、悪化した乾癬様皮膚炎が、野生型マウスに起こした乾癬様皮膚炎と同程度まで改善した一方、野生型マウスの乾癬様皮膚炎には効果がありませんでした（図2）。IL-6は、リンパ球やマクロファージ、樹状細胞などの血球系細胞のみならず、角化細胞や線維芽細胞、血管内皮細胞などの臓器構成細胞まで、さまざまな細胞から産生されますが、PD-1欠損マウスの乾癬様皮膚炎中では、特に表皮内の血球系細胞でのIL-6発現が増強していました。

つまり、PD-1シグナル遮断下の乾癬様皮膚炎は、PD-1シグナルが遮断されたCD8 T細胞の活性化と表皮内浸潤によって悪化し、Th17細胞で制御されている通常の乾癬とは異なり、IL-6が病態を悪化させる要因ということになります（図3）。

今後の展開

抗 PD-1 抗体を用いたがん免疫療法において、がん治療の妨げになっている免疫関連副作用のうち、乾癬様皮膚炎に着目して、その発症機序を詳細に解明しました。細胞傷害性 CD8 T 細胞の活性化が、がん免疫療法の抗がん効果の主要因子と考えられていますが、免疫関連副作用もやはり CD8 T 細胞の活性化が引き起こしていることが明らかになりました。

T 細胞活性化を全般に抑制する免疫抑制剤であれば、免疫関連副作用も抑えることが出来ますが、同時に抗がん作用も抑えてしまうことになります。しかしながら、本研究により、T 細胞活性化を全面的に抑えなくとも、IL-6 を抑えることで、免疫関連副作用を制御できる可能性が示唆されます。今後、肝炎など他の免疫関連副作用を発症した症例についても、IL-6 標的療法の効果を検証していきます。

参考図

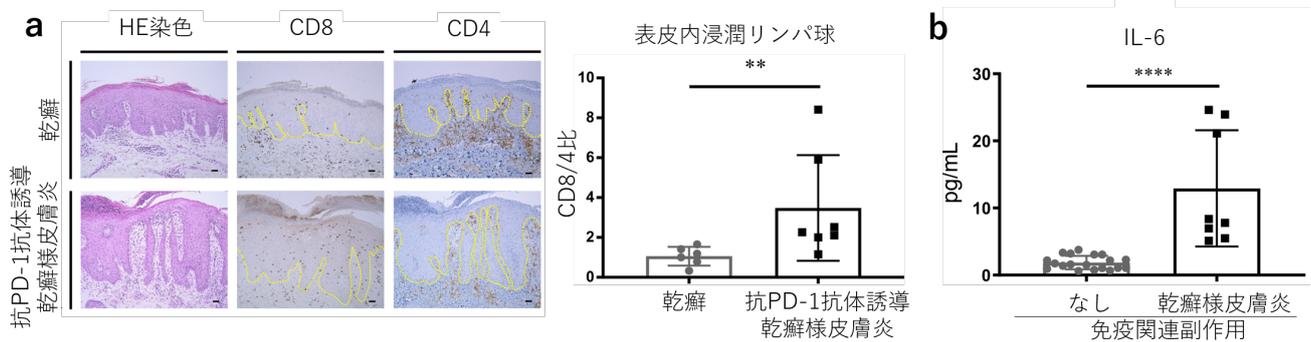


図1 抗 PD-1 抗体による乾癬様皮膚炎症例の特徴 (a) 通常の乾癬症例と比べて、表皮内 CD8 T 細胞浸潤が亢進している。(b) 抗 PD-1 抗体投与されて免疫関連副作用を起こさなかった症例と比べて、血清 IL-6 値が上昇している。

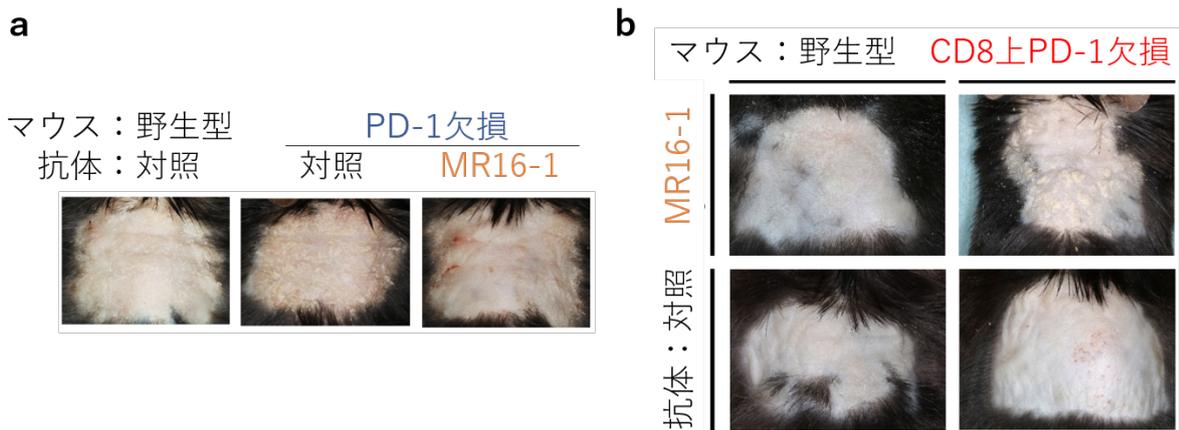


図2 PD-1 欠損マウスでの乾癬様皮膚炎 (a) 野生型マウスに比べ、PD-1 全欠損マウスではイミキモド誘導乾癬様皮膚炎が悪化し、それは抗 IL-6 受容体抗体 (MR16-1) によって治療された。(b) 野生型マウスに比べ、CD8T 細胞上のみで PD-1 を欠損したマウスでも、イミキモド誘導乾癬様皮膚炎が悪化し、それは抗 IL-6 受容体抗体 (MR16-1) によって治療された一方、野生型マウスのイミキモド誘導乾癬様皮膚炎は MR16-1 によって軽快しなかった。

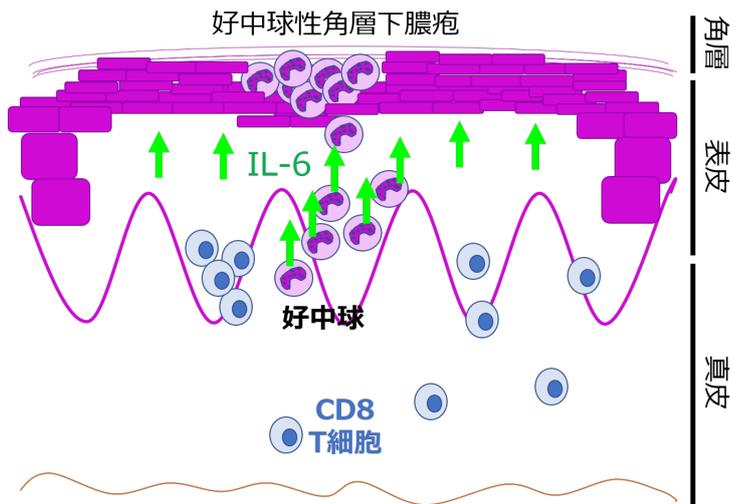


図3 PD-1 シグナル阻害下では、CD8 T 細胞が活性化して表皮内に浸潤し、インターフェロン γ などの炎症性サイトカインを放出することで、表皮細胞を活性化し、好中球が移動して、乾癬の病理学的特徴である好中球性角層下膿疱（Munro の微小膿瘍）を形成する。この時、多くの IL-6 が産生され、乾癬様皮膚炎が悪化する。

用語解説

注1) 免疫チェックポイント分子

免疫システムにおいて、免疫応答を抑制するブレーキとなるシグナルを入れる共抑制分子。代表的なものに PD-1 がある。免疫応答を活性化するアクセルは共刺激分子と呼ぶ。

研究資金

本研究は、日本学術振興会科学研究費（特別研究員奨励費）（18J12760: 田中亮多）によって実施されました。

掲載論文

【題名】 Activation of CD8 T cells accelerates anti-PD-1 antibody-induced psoriasis-like dermatitis through IL-6

（CD8 T 細胞の活性化が IL-6 を介して抗 PD-1 抗体誘導乾癬様皮膚炎を悪化させている）

【著者名】 Ryota Tanaka, Yuki Ichimura, Noriko Kubota, Akimasa Saito, Yoshiyuki Nakamura, Yosuke Ishitsuka, Rei Watanabe, Yasuhiro Fujisawa, Mirei Kanzaki, Seiya Mizuno, Satoru Takahashi, Manabu Fujimoto and Naoko Okiyama

【掲載誌】 Communications Biology

【掲載日】 2020 年 10 月 15 日

【DOI】 10.1038/s42003-020-01308-2

問合わせ先

【研究に関すること】

沖山 奈緒子（おきやま なおこ）

筑波大学 医学医療系 講師

URL: <https://dermatology-tsukuba.org/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp