

免疫チェックポイントとそのリガンドの働きは 皮膚疾患の炎症反応タイプにより異なる

がんの治療に、免疫チェックポイント（PD-1）や、そのリガンドの一つ PD-L1 に対する阻害抗体医薬品が登場し、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生じる、特有の免疫関連副作用が問題になっています。特に皮膚に発症する頻度は高く、さまざまなタイプの皮膚疾患が、がん治療の妨げになります。

本研究では、皮膚疾患の炎症反応タイプを、免疫細胞 Th1、Th2、Th17 に注目して、Th1 反応の接触過敏反応、Th2 反応のアトピー性皮膚炎、Th17 反応の乾癬様皮膚炎の3つに分類し、PD-1 に結合してシグナル伝達を行う代表的な2つのリガンド PD-L1 と PD-L2 のそれぞれの関与を分析しました。その結果、PD-L1 シグナルを欠くマウスに惹起したそれぞれの皮膚炎では、Th1 反応の接触過敏反応と Th17 反応の乾癬様皮膚炎は増強されるものの、Th2 反応のアトピー性皮膚炎の増強は認められず、PD-L2 シグナルを欠くマウスでは、Th2 反応のアトピー性皮膚炎のみ増強されました。

これにより、PD-1 もしくは PD-L1 阻害療法下では、Th1 反応に分類される扁平苔癬や Stevens-Johnson 症候群、Th17 反応に分類される乾癬様皮膚炎が起こりやすく、一方、少なくとも PD-L1 阻害療法であれば Th2 反応に分類されるアレルギー性疾患は惹起・悪化しにくいことが理論的に裏付けられました。炎症反応が Th1、Th2、Th17 反応に分類されることは免疫疾患に共通の戦略であり、本研究結果は、他の臓器疾患も含めた基礎疾患のある患者へのがん免疫療法施行時の、免疫関連副作用の管理に役立つことが期待されます。

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、PD (programmed cell death)-1 や、PD-1 に結合してシグナル伝達を行う代表的なリガンド PD-L1 などの免疫チェックポイント分子^{注1)}を標的とした阻害剤が臨床応用されています。このがん免疫療法は、今までにない治療ステラテジーとして、皮膚の悪性黒色腫をはじめとする、多くのがん治療に光明を与えています。PD-1 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、活性を負に制御す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、T 細胞などを活性化し、がん免疫を増強します。一方で、免疫機構が増強することにより、免疫関連副作用という、人為的な自己免疫性疾患ともいえる、特有の副作用も生じます。

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を引き起こしますが、皮膚に起こる免疫関連副作用がもっとも頻度が高く、「rash (皮疹)」として報告される中には、痒痒、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。どのような症例にこれらの免疫関連副作用が発症するのかは明確になっておらず、またその制御には、がん免疫療法の中止やステロイドなど非特異的免疫抑制剤の投与を行わざるをえず、がん免疫療法の効果がキャンセルされてしまいます。

一般に炎症免疫反応は、interferon (IFN)- γ を主に産生する 1 型ヘルパーT 細胞(Th1)が制御する反応、interleukin (IL)-4, 13, 5などを産生する Th2 が制御する反応、IL-17A を主に産生する Th17 が制御する反応に大きく分類されます。Th1 反応には、皮膚疾患では扁平苔癬や Stevens-Johnson 症候群、他に関節リウマチを始めとして多くの自己免疫疾患が含まれます。Th2 反応は、主にアレルギー性疾患であり、アトピー性皮膚炎や喘息が代表的です。Th17 反応は、好中球が病態に関与する疾患が含まれ、皮膚疾患の乾癬や、強直性脊椎炎があります。これらはすべて PD-1 シグナル阻害下で発症・増強されますが、リガンド別の制御については十分に解析されていませんでした。そこで本研究では、3つの皮膚炎モデルマウスを用いて詳細に分析しました。

研究内容と成果

本研究ではまず、抗原提示細胞^{注2)}であるマクロファージと樹状細胞を培養し、3つの炎症反応をそれぞれ代表するサイトカイン、Th1 の IFN- γ 、Th2 の IL-4、Th17 の IL-17A で刺激して、PD-L1 や PD-L2 の発現プロファイルを確認したところ、IFN- γ もしくは IL-17A 刺激は PD-L1 発現を亢進させたものの、PD-L2 発現亢進は IL-4 刺激時にしか見られませんでした(図 1a, b)。次に、3つの炎症反応をそれぞれ代表する皮膚炎モデルマウスとして、Th1 反応の接触過敏反応(ジニトロフルオロベンゼン塗布)、Th2 反応のアトピー性皮膚炎(カルシポトリオール[ビタミン D3 アナログ]塗布)、Th17 反応の乾癬様皮膚炎(イミキモド[toll-like receptor 7/8 アゴニスト]塗布)を惹起し、同様に、PD-L1 と PD-L2 の発現プロファイルを解析しました。すると、接触過敏反応や乾癬様皮膚炎モデルマウスでは、皮膚でも所属リンパ節でも、マクロファージや樹状細胞、皮膚常在のランゲルハンス細胞といった抗原提示細胞で PD-L1 発現亢進していましたが、これらの細胞での PD-L2 発現亢進はアトピー性皮膚炎モデルマウスでのみ認められ、細胞培養の系と結果が一致しました。

これを踏まえ、PD-L1 もしくは PD-L2 の欠損マウスを Crisper-Cas9 法にて新規に作出し、これらのマウスへ3つの皮膚炎モデルを惹起してみたところ、PD-L1 欠損マウスは野生型マウスと比べ、Th1 反応の接触過敏反応と Th17 反応の乾癬様皮膚炎は増強したものの、Th2 反応のアトピー性皮膚炎は増強しませんでした(図 2a, c)。一方、PD-L2 欠損マウスでは野生型マウスと比べ、Th2 反応のアトピー性皮膚炎を増強し、Th1 反応の接触過敏反応と Th17 反応の乾癬様皮膚炎は増強しませんでした(図 2b)。

これらはそれぞれ、皮膚炎局所でのサイトカインプロファイル (Th1 の IFN- γ 、Th2 の IL-4、Th17 の IL-17A) の変化で裏付けられました。

これらの結果により、Th1 もしくは Th17 反応は PD-L1 によって制御されており、Th2 反応は PD-L2 によって制御されていることが明らかになりました。一般に、PD-L1 は樹状細胞などの抗原提示細胞を含む免疫担当細胞のみならず、組織構成細胞など非血球系細胞にも広く発現していますが、PD-L2 は抗原提示細胞に発現が限局されていながらも、PD-1 への結合性は PD-L1 より強いという特徴があります。つまり、Th2 反応では、PD-L2 が発現して PD-L1 発現が相対的に弱くなった環境下で、PD-L2 が PD-1 と結合して反応を制御しますが、Th1 反応と Th17 反応では、PD-L1 と PD-1 との結合が主体となって反応を制御していることが分かりました (図 3)。

今後の展開

抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体を用いたがん免疫療法においては、特に各種の免疫疾患を基礎疾患として持っている患者の場合、免疫関連副作用が想定できないことが問題となります。

今回は、皮膚炎モデルを用いて解析しましたが、Th1 反応と Th17 反応では PD-L1-PD-1 経路、Th2 反応は PD-L2-PD-1 経路で制御されているという戦略は、皮膚以外の臓器での免疫疾患にも応用可能です。その点で、本研究は、PD-1 とそのリガンドの働きについて、基礎的な知識をつまびらかにした結果といえます。例えば、アトピー性皮膚炎や喘息のような Th2 反応性アレルギー性疾患が基礎疾患にある症例では、抗 PD-L1 抗体を積極的にがん治療薬として選択するといった治療戦略に寄与します。また、多くの免疫関連副作用は Th1 反応に属する疾患であることを鑑みると、PD-L2 標的治療薬は現存しませんが、がん免疫での関与によっては、抗 PD-L2 抗体が、免疫関連副作用を回避できるがん治療選択肢に挙がってくる可能性も考えられます。

参考図

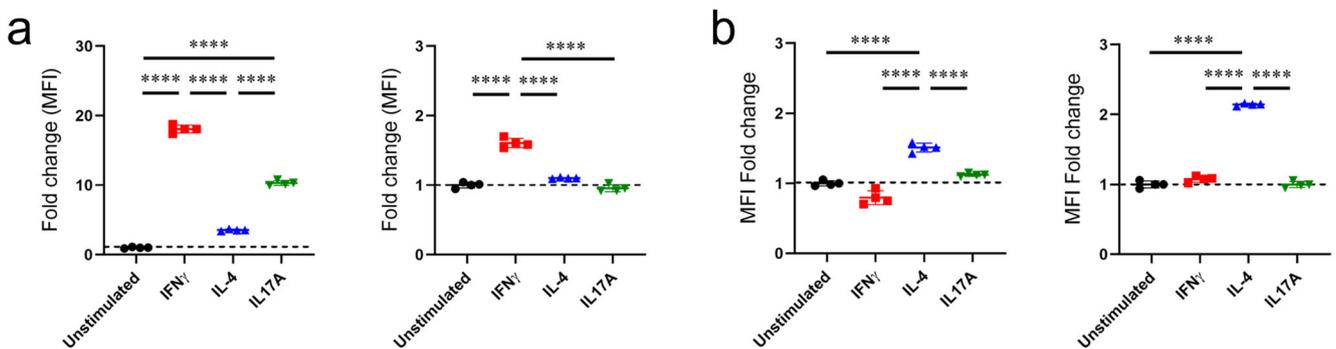


図 1 培養抗原提示細胞での各種サイトカイン刺激時の PD-1 リガンドの発現。(a) PD-L1 発現は、マクロファージにて IFN- γ もしくは IL-17A 刺激で亢進し (左図)、樹状細胞では IFN- γ 刺激で強く亢進していた (右図)。(b) PD-L2 発現は、マクロファージ (左図) でも樹状細胞 (右図) でも、IL-4 刺激で特に亢進していた。

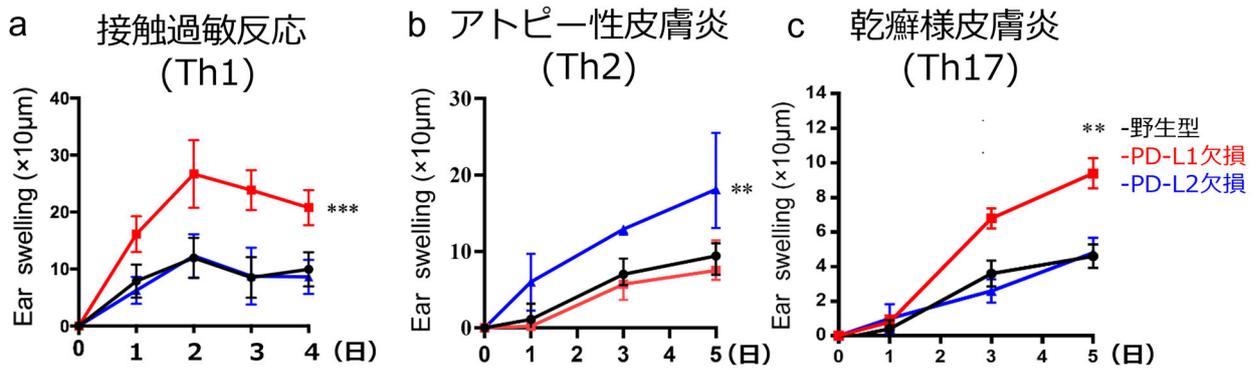


図2 PD-L1 および PD-L2 欠損マウスでの皮膚炎モデルマウス評価 (耳介皮膚腫脹)。(a) Th1 反応の接触過敏反応は、PD-L1 欠損マウスで増強したが、PD-L2 欠損マウスでは野生型と同等であった。(b) Th2 反応のアトピー性皮膚炎は、PD-L2 欠損マウスで増強したが、PD-L1 欠損マウスでは野生型と同等であった。(c) Th17 反応の乾癬様皮膚炎は、PD-L1 欠損マウスで増強したが、PD-L2 欠損マウスでは野生型と同等であった。

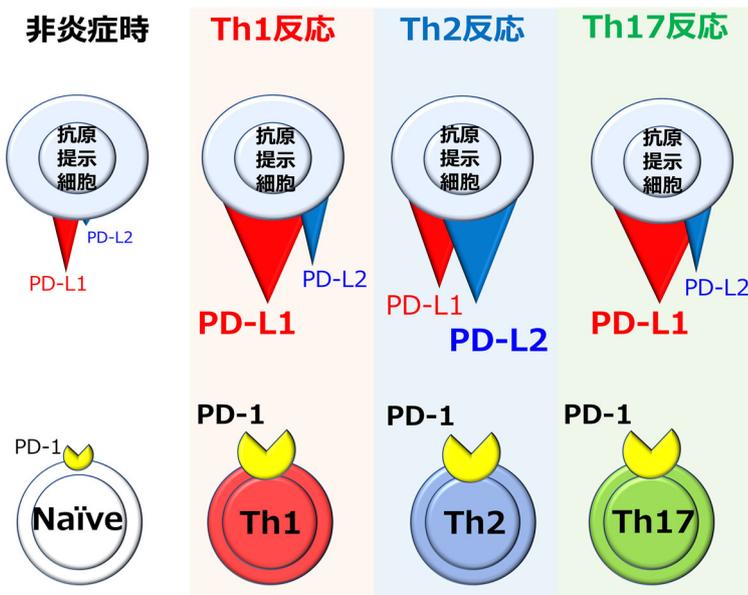


図3 3つの炎症反応の際の PD-1 とそのリガンド PD-L1・PD-L2 の相互作用模式図。Th1 反応や Th17 反応の際には、PD-L1 発現が特に上昇し、T 細胞上で発現する PD-1 に結合して抑制性シグナルを送る。一方、Th2 反応の際には、PD-L2 発現が増強しており、PD-L1 よりも強く PD-1 へ結合して抑制性シグナルを送っている。

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シグナルを入れる共抑制分子であり、代表的なものとして PD-1 が知られている。免疫応答を活性化するアクセルは共刺激分子と呼ぶ。

注2) 抗原提示細胞

血球のうち、体内にある細菌などの微生物や自己組織を抗原として細胞表面上に提示し、T 細胞を活性化する免疫の司令塔となる細胞。樹状細胞や単球、マクロファージ、B 細胞などが代表的である。

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】 Differential involvement of programmed cell death ligands in skin immune responses
（免疫チェックポイント PD-1 のリガンドは炎症反応のタイプにより働きが異なる）

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

【掲載誌】 Journal of Investigative Dermatology

【掲載日】 2021年7月23日

【DOI】 10.1016/j.jid.2021.06.026

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

〒305-8572 茨城県つくば市天王台1-1-1

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