



Significance of IL-17A-producing CD8+CD103+ skin resident memory T cells in psoriasis lesion and their possible relationship to clinical course

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 栗原, 和生 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003829

博士 (医学) 栗原 和生

論文題目

Significance of IL-17A-producing CD8⁺CD103⁺ skin resident memory T cells in psoriasis lesion and their possible relationship to clinical course

(乾癬病変における IL-17A 産生 CD8 陽性 CD103 陽性皮膚レジデントメモリーT細胞の意義と臨床経過へ考え得る関係性)

論文の内容の要旨

[はじめに]

皮膚レジデントメモリーT細胞(皮膚 T_{RM}細胞)は他のT細胞と違い巡回することなく皮膚表面に留まることで、ウイルスなどの生体への異物侵入に対して速やかに応答し、生体防御に重要な役割を果たしている。一方、乾癬病変においては治療後も皮膚 T_{RM}細胞が留まるために同じ場所での皮膚病変再発へ寄与していることが明らかになりつつある。皮膚 T_{RM}細胞の主要な細胞表面マーカーとして、CD103があり、乾癬病変部ではCD4陽性CD103陽性皮膚 T_{RM}細胞、CD8陽性CD103陽性皮膚 T_{RM}細胞両者が存在する。しかし、この皮膚 T_{RM}細胞が乾癬の将来的な臨床経過と関連があるかどうかの報告はこれまでなかった。そこで、尋常性乾癬患者の皮膚組織からT細胞を取り出して培養し、皮膚 T_{RM}細胞のサイトカイン産生の割合と臨床経過との関連を調べた。

[患者ならびに方法]

過去に臨床研究を行った10名の尋常性乾癬患者の皮膚組織から培養増幅して凍結保存したT細胞を用いた。凍結保存していたT細胞を1週間培養し、フローサイトメトリーにて細胞表面マーカーと細胞内サイトカイン産生を調べた。さらに、生検した皮膚組織を蛍光抗体法で二重染色した後に、デジタル画像としてスキャンし皮膚 T_{RM}細胞の分布を調べた。また、生検時から1年後の治療状況と照らし合わせて臨床経過への関連性を調べた。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会(承認番号: 14-012、18-191、19-070)の承認を得て実施した。

[結果]

蛍光抗体法にて皮膚組織の染色を行ったところ乾癬病変における表皮内のT細胞のほとんどはCD8陽性CD103陽性であった。CD103は皮膚 T_{RM}細胞の細胞表面マーカーの1つであり、CD8陽性CD103陽性皮膚 T_{RM}細胞は、乾癬の表皮肥厚とも相関していたことから(p<0.05)、皮膚 T_{RM}細胞が乾癬病変部に大きく関与している可能性が示された。

培養によりCD103の発現状態が変化するかどうかを調べるため、セルソーターにて分離した後に各々1週間培養を行い、フローサイトメトリーにて再度発現を調べたが、CD103+/-の細胞発現に変化はみられなかった。また、CD103陽性細胞はCD69陽性、CD62L陰性、CCR7陰性であることもわかり、これまで示

されている皮膚 T_{RM} 細胞の発現とほぼ同じ形質であることを確認できた。

そこで、CD103 陽性細胞の細胞内サイトカインの発現を調べたところ、乾癬病態に深く寄与している IFN- γ 、IL-17A、IL-22 を多く産生していることがわかり、CD8 陽性 CD103 陽性皮膚 T_{RM} 細胞は、CD4 陽性 CD103 陽性皮膚 T_{RM} 細胞よりも IFN- γ 、IL-17A 産生が多かった ($p < 0.05$)。さらに、CD8 陽性 CD103 陽性皮膚 T_{RM} 細胞は、CD8 陽性 CD103 陰性 T 細胞よりも有意に IL-17A を産生する割合が多く ($p < 0.05$)、乾癬病態に最も重要とされている IL-17A 産生の重要な発生源となっている可能性が示唆された。

臨床経過との関連性を調べるために、生検 1 年後の治療状況から、内服や生物学的製剤を使用している群（追加治療群）と外用治療のみ使用している群（追加治療をしていない群）に分けた。その結果、追加治療群では、追加治療をしていない群と比較して IL-17A を産生している CD8 陽性 CD103 陽性皮膚 T_{RM} 細胞の割合が多い傾向にあった ($p = 0.067$)。

[考察]

皮膚 T_{RM} 細胞は、エフェクターメモリー T 細胞と比較して、同じ位置に長く留まる性質があり、サイトカイン産生能があることが知られていた。乾癬病変において、CD8 陽性 T 細胞の重要性が認識されつつあり、さらに T 細胞による IL-17A 産生が乾癬における早期の再発につながるとされている。我々の研究において、乾癬病変部の表皮中にある大部分の T 細胞は CD8 陽性 CD103 陽性皮膚 T_{RM} 細胞であることを示し、それらが乾癬病態に重要である IFN- γ 、IL-17A、IL-22 を産生していることを示した。とりわけ CD8 陽性 CD103 陽性皮膚 T_{RM} 細胞が、CD4 陽性 CD103 陽性皮膚 T_{RM} 細胞や CD8 陽性 CD103 陰性 T 細胞よりも IL-17A を多く産生していることがわかり、Th17 細胞だけでなく、CD8 陽性 CD103 陽性皮膚 T_{RM} 細胞も早期再発に大きく関わっている可能性がある。

皮膚 T_{RM} 細胞が乾癬の将来的な臨床経過と関連があるかどうかの報告はこれまでなかったが、本研究により IL-17A 産生 CD8 陽性 CD103 陽性皮膚 T_{RM} 細胞を有する割合が多いほど早期に内服や生物学的製剤投与といった追加治療を必要とする傾向があり、将来的な臨床経過とつながる可能性が示唆された。将来的な乾癬病態を予測するバイオマーカーや個人の治療選択としてつながっていくことが期待できる。

[結論]

IL-17A 産生性の CD8 陽性 CD103 陽性皮膚 T_{RM} 細胞が、乾癬の将来的な臨床経過に関与している可能性が示唆された。