

# 皮膚 resident memory T 細胞を介した食餌性肥満の皮膚疾患への影響

渡辺 玲

大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科

## 【研究の背景】

一般的に肥満者では炎症応答が増悪し、複数の皮膚疾患で肥満者での発症・増悪リスクの上昇が報告されている。一方、肥満者では感染症や悪性腫瘍の発症率が高く、獲得免疫低下が推察され、食餌性肥満が炎症局所における獲得免疫発揮機構に及ぼす影響は明確でない。申請者は、ヒト皮膚に留まり続け再循環しない皮膚 resident memory T 細胞 (TRM) の存在を示し、複数の皮膚疾患において TRM の構築・機能異常が疾患特性や予後に関わることを報告してきた。TRM は脂肪酸代謝に依存する細胞分画であり、食餌性肥満による機能上の影響を受けることが推察されるが、未だ検証されていない。

## 【目 的】

ヒト皮膚における獲得免疫機能が食餌性肥満により受ける影響を、皮膚 TRM を軸として検証し、食餌性肥満における TRM の機能変容が皮膚疾患の発現型に及ぼす影響を探究することを目的とした。

## 【方 法】

病態への TRM の関連が報告されている乾癬皮膚 (T17 疾患)、円形脱毛症 (T1 疾患) 皮膚、健康人皮膚において、免疫組織学的染色により TRM の密度、分布を immunofluorescence で計測した。また、皮膚 T 細胞の表現型、サイトカインや皮膚障害成分のプロファイルを flow cytometry で解析し、肥満度、脂質代謝異常や治療の有無との相関を検証した。また、末梢血 naïve T 細胞より通常の TRM と共通したプロファイルを有する iTRM を作成できることが報告されており、乾癬、円形脱毛症、健康者の末梢血からの iTRM の誘導割合、iTRM の特徴を flow cytometry で評価した。

## 【結 果】

皮膚組織の免疫組織学的検討では、乾癬、円形脱毛症非病変部皮膚において、非病変部であっても表皮・真皮ともに CD8 TRM が健康皮膚より増加していた。Flow cytometry においても、乾癬皮膚では IL-17A 産生 CD8 TRM の増加、円形脱毛症では IFN $\gamma$ 、Granzyme B 産生 cytotoxic CD8 TRM の増加を認めた。乾癬においては、肥満者において IL-17A 産生 CD8 TRM の割合が高い傾向が得られたが、健康人、円形脱毛症の症例ではこの傾向は認められなかった。また、健康人皮膚では、肥満者において TRM の数、割合ともに低下する傾向が得られた。

末梢血 naïve T 細胞より誘導した iTRM においては、乾癬、円形脱毛症、健康人においてその誘導割合が同等であった。乾癬由来 iTRM においては、IL-17A 産生 iTRM が多い傾向がみられたが、円形脱毛症、健康人由来 iTRM には明らかな相違を認めず、肥満による誘導率の相違も認めなかった。

## 【考 察】

乾癬において、肥満による発症・増悪リスクの上昇が知られており、乾癬皮膚において増数する IL-17A 産生 TRM が肥満

者において増加することに反映されているものと考えられた。また、iTRM の誘導率に肥満の影響がみられなかった一方で、皮膚局所では、肥満者において TRM の密度低下がみられたことから、食餌性肥満の TRM への影響は、T 細胞への直接的な影響より、皮膚環境の変化を介した影響が大きいと考えられ、肥満者の皮膚環境と皮膚 TRM の構築維持機構の関わりを解明していきたい。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

肥満者における皮膚 TRM の低下は、感染症応答における皮膚記憶免疫発揮の低下につながることを推察され、その機構を解明する一助となる。また、TRM の構築維持に影響を及ぼす皮膚環境の解明に結びつけられる。

疾患においても、乾癬では皮膚以外の合併症が多く知られており、元来の T 細胞の T17 傾向と、肥満による影響を理解することで、TRM を標的とした肥満による乾癬増悪への介入方法など、多角的な治療方策につながることを期待される。

#### 【参考・引用文献】

Watanabe et al, Sci Transl Med 2015

Pan et al, Nature 2017

Hasan et al, JCI Insight 2021