

総 説

紫外線による免疫制御

小村 一 浩

Ultraviolet : A Regulator of Immunity

Kazuhiro KOMURA

Department of Dermatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan.

(Received March 8, 2008)

summary

Humans establish acquired immune systems during the growth, which can sufficiently eliminate pathogen avoiding immune responses to self, such as allergy and autoimmunity. An imbalance of the acquired immune system leads up to immune-mediated disorders. Ultraviolet (UV) exposure helps to establish the normal peripheral tolerance to contact allergen avoiding excessive immune responses. By contrast, UV develops kinds of autoimmune diseases on rare occasions, suggesting that abnormality in the process of UV-induced peripheral tolerance may induce these diseases. To elucidate the mechanism of UV-induced tolerance is possible to provide a new approach for the management of immune diseases. In the current review, focus is on the suggested players of UV-induced tolerance, blocking mechanisms on the elicitation phase of contact hypersensitivity, and the association between UV and autoimmunity. The major impact in basic immunology in this area is the discovery of cell surface marker of regulatory T cells. Therefore, we first discuss about the association of regulatory/suppressor T cells with UV-induced tolerance. Since the elicitation phase depends on cellular influx into the inflammatory sites, which is tightly regulated by adhesion molecules, we also focused on the role of adhesion molecules. Finally, this paper also includes statistical findings concerning the association between UV-radiation and the prevalence of a myositis specific autoantibody. Thus, UV is one of the nice regulators of an immune network and the knowledge of UV-mediated immune regulation will be translated into new therapeutic strategies to human immune-mediated disorders.

Key words—Ultraviolet; Tolerance; Immune regulation; Cell adhesion molecules; Autoimmune diseases

抄 録

紫外線は免疫を制御する因子の一つである。紫外線照射により腫瘍免疫が抑制される事、SLE や皮膚筋炎などの自己免疫疾患が増悪する事、ヘルペスウイルスなどによる感染症が増悪する事などがよく知られている。さらに紫外線は、尋常性乾癬や尋常性白斑などの炎症性皮膚疾患の治療にも広く臨床応用されている。紫外線による免疫抑制機序は複雑で、未だ一定の見解を得られていない。リンパ組織を移入する事で、紫外線により生じた抗原特異的な免疫寛容が他のマウスに転嫁できるという所見より、抗原特異的な免疫抑制性の細胞が紫外線により誘導された可能性が考えられてきた。近年、CD4⁺CD25⁺T 細胞を選択的に移入した系で免疫寛容が転嫁できた事よりCD4⁺CD25⁺T 細胞が中心的な役割を果たすと考えられるようになってきた。さらに、免疫抑制性の細胞はIL-10を含めた種々のサイトカインなどを介して、細胞接着分子の発現を制御していると考えられる。細胞接着分子が炎症細胞の局所浸潤を精密に制御しているからである。また、SLE や皮膚筋炎患者では、高率に光線過敏を有することや、免疫抑制性細胞の機能異常があることなどから、紫外線による免疫抑制機構が破綻した結果発症する可能性が示唆された。このように、紫外線は腫瘍免疫のみならず、自己免疫疾患の発症/制御に関与すると考えられるため、紫外線免疫学は臨床免疫学の中でも重要な分野の一つであると考えられた。

はじめに

原因不明の多くの疾患は、遺伝子など内的要因に環境因子が加わることで発症すると考えられてい

る。環境因子の一つとしての紫外線は発がん作用、ビタミンD代謝作用の他に免疫調節作用がある。SLE や皮膚筋炎などは紫外線暴露により増悪する一方、免疫抑制治療が奏効する自己免疫疾患である。なぜ紫外線照射が免疫抑制作用を有するにもかかわらず、これらの自己免疫疾患の増悪因子になる

のかは不明である。そこで本編では、近年の光免疫学での免疫抑制機序と自己免疫疾患発症機序における新知見に焦点をあて、このパラドックスを解く鍵を模索したい。

I. 紫外線と免疫抑制

紫外線が免疫抑制作用を有することは以前からよく知られていた。単純ヘルペスウイルス、パルボウイルス、パピローマウイルス感染症が紫外線暴露により増悪すること^{1,2)}、紫外線治療が尋常性乾癬や尋常性白斑などの炎症性皮膚疾患に有効であることなどはその一例である³⁾。また、顔面に基底細胞がんが多発する現象は光線による遺伝子修飾作用⁴⁾のみならず基底細胞がん表面抗原に対する腫瘍免疫が低下したことを示唆する⁵⁾。例えば、慢性照射により実験的に発生した紫外線癌は抗原性が高く⁶⁾、同系マウスに移植しても容易に拒絶され生着しない⁷⁾。この拒絶反応は免疫的機序に基づき成立するものと考えられるが、X線照射や抗リンパ球抗体投与マウス、あるいはヌードマウスなどの免疫不全マウスでは、移植された紫外線癌が生着し、増殖を続けた。これらの実験結果より紫外線照射が免疫抑制状態を誘導した可能性が考えられた。以上より、一般にひろく紫外線が免疫抑制作用を有すると考えられるに至った。

II. 紫外線による接触過敏反応 (CHS) 抑制機序

紫外線による免疫抑制や免疫寛容は CHS による実験系で主に検討されている (図 1)。すなわち (A) 野生型マウスに感作、惹起すると CHS が引き起こされる。(B) 感作部位にあらかじめ少量の UV-B を照射すると CHS は抑制される。(C) 紫外線により誘導された免疫寛容は他のマウスに転嫁可能である。この現象の分子機序は、種々の分子を用いて多角的に検討されているが、すべての実験結果を一元的に説明するのは容易ではない。特に、紫外線がどのように免疫抑制担当細胞を誘導するのか、どのように CHS の感作の成立を回避するのかについては非常に複雑で、他にも取り上げられているため^{8,9)}、本稿ではこの分野における近年の進展について、とくに誘導された免疫抑制性の細胞がどのように CHS を抑制するのかに焦点をあてる。

III. 紫外線誘導性免疫寛容の担当細胞

以前よりどの免疫担当細胞サブセットが紫外線誘

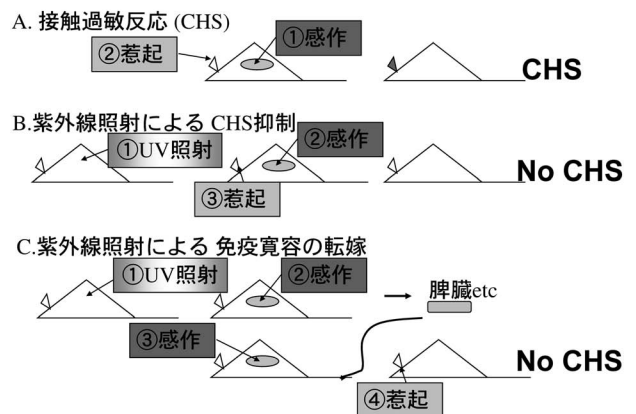


図 1

- (A) 野生型マウスに感作、惹起すると CHS が引き起こされる。
 (B) 感作部位にあらかじめ少量の UV-B を照射すると CHS は抑制される。
 (C) 紫外線により得られた免疫寛容は他のマウスに転嫁できる。

導性免疫抑制の主体であるかについて数多くの議論がされてきたが、近年基礎免疫学の発展により、ある程度の進展が見られる。一つの大きな candidate は $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells (T reg) である¹⁰⁻¹³⁾。T reg は免疫抑制機能を持つように特化した細胞として胸腺で産生され、末梢において、自己反応性 T 細胞レポトアを抑制する事で免疫寛容の維持に重要な役割を果たしている¹⁴⁾。マウスや人で、末梢 $CD4^+$ T 細胞の 5-10% を T reg が占めているが、これらのうち特に、FoxP3 や CCR7 を発現するものが免疫調節能力を有すると考えられている¹⁵⁾。T reg は $CD4^+CD25^-$ T 細胞に比べて自己抗原に高い親和性を持つ T 細胞受容体を持っている¹⁶⁾。この事は自己抗原により T reg が容易に活性化を受け自己免疫反応を抑制するのに有利である。すなわち、紫外線照射と抗原提示に引き続いて抗原特異的な T reg が活性化され、T reg により免疫寛容が成立する可能性が予想される¹⁷⁾。T reg は細胞同士の直接相互作用の他にも IL-10, TGF- β などの免疫抑制性のサイトカインや細胞増殖因子を介して免疫抑制機能を発揮する事が想定されているが、これまで報告されてきたような紫外線による免疫抑制機序とも矛盾しない。T reg を誘導/強化する事で自己免疫疾患や炎症生疾患を制御する試みが種々の方法を用いて試行されはじめているが、紫外線照射も一つの候補として検討の余地があるのかもしれない^{18,19)}。

ところで、近年免疫調節性の B 細胞サブセット

(B reg) が存在する事が報告され始めた²⁰⁾。ある種の B 細胞は、気道アレルギーに対する免疫寛容²¹⁾、経口トレランスに関与する事が報告され²²⁾、CHS の抑制にも関与する可能性がある²³⁾。B 細胞の紫外線による免疫寛容への関与も示唆されているため、T reg との関係を含めた今後の動向が注目される^{24,25)}。

IV. 免疫抑制性細胞がどのように CHS を抑制するのか

naive T reg を同系マウスに移入する系で T reg は炎症細胞の局所浸潤を制御する事で CHS を抑制した²⁶⁾。この抑制効果は IL-10 ノックアウトマウス由来の T reg を移入した際には認められなかった事より IL-10 依存性であると考えられた。この実験結果は T reg 自体は皮膚局所に浸潤しなくても免

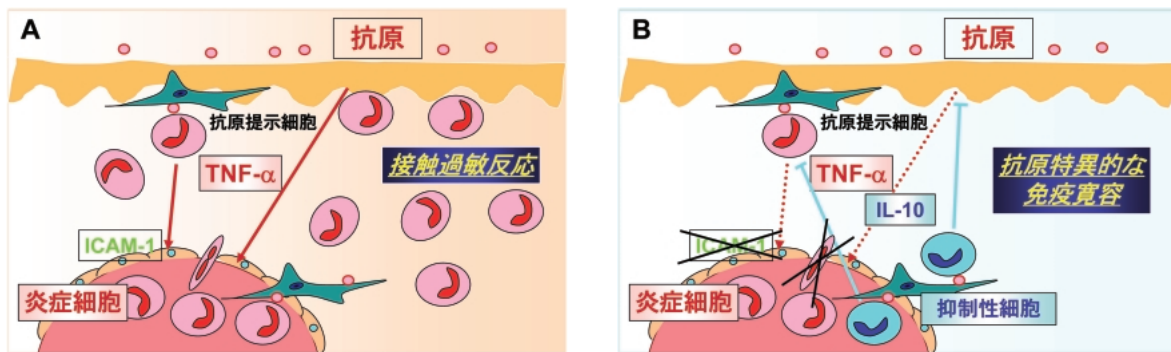


図2 紫外線照射による免疫抑制機序 (CHS 惹起相)

- (A) CHS 惹起相は、ランゲルハンス細胞や表皮細胞などにより抗原が提示される事から始まる。続いて、関係細胞から TNF- α などの炎症性サイトカインが放出される。これらの反応により血管内皮細胞の細胞接着分子が発現亢進した結果、炎症細胞が炎症部位に遊走する。遊走した細胞はサイトカインの放出などを介して反応をさらに増強する。こうして CHS 惹起相が完成すると考えられる。
- (B) 一方、紫外線により免疫抑制性の細胞が誘導された場合は、IL-10 などの液性因子により、局所からの炎症性サイトカインの放出が抑制される。その結果、局所血管内皮細胞上の細胞接着分子の発現が亢進されず、炎症反応は惹起されない。注目すべきことに液性因子を介して抑制されるため、免疫抑制性の細胞は局所に存在しなくても、リンパ/脈管系から遠隔作用している可能性がある。

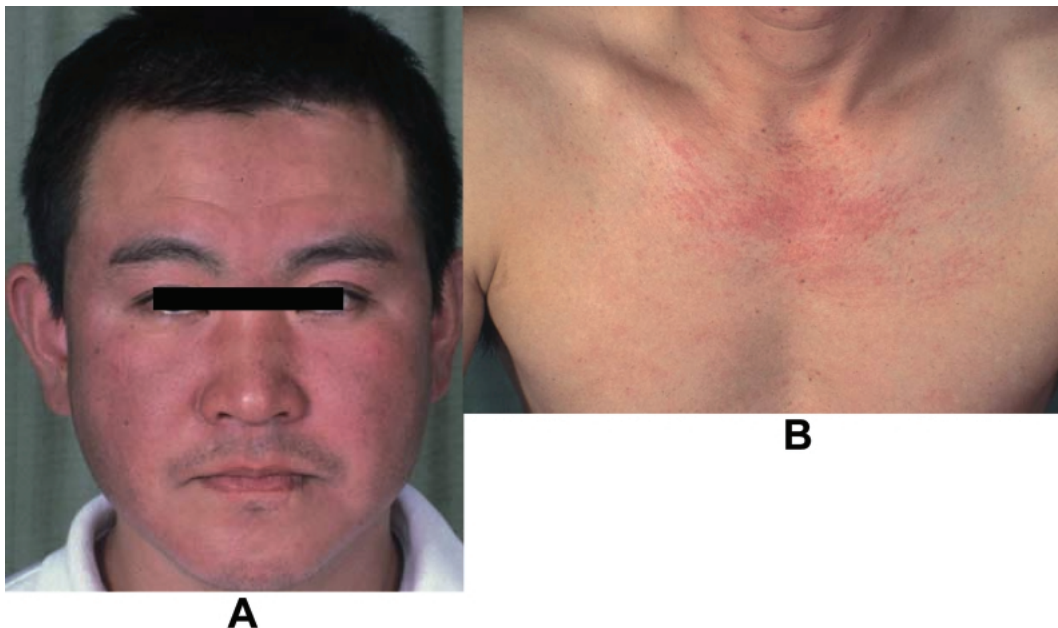


図3 抗 Mi-2 抗体陽性皮膚筋炎患者の皮膚症状。

- (A) 前額、頬部、耳介などの露光部位に境界不明瞭、左右対称性で軽度の色素沈着を混じる瀰漫性の紅斑を認める。頸部などでは紅斑を認めない。
- (B) V ネックサイン。

免疫抑制能を有する事を示唆する。T reg の血管外局所浸潤には細胞表面の L-selectin の発現が重要であると考えられているが²⁷⁾, L-selectin ノックアウトマウスが紫外線による免疫抑制現象を有する実験結果²⁸⁾を考慮すると、必ずしも免疫抑制性細胞が皮膚局所に浸潤しなくてもその免疫抑制能を発揮できる可能性が考えられる。以上を総合すると、紫外線により誘導された免疫抑制性の細胞が IL-10 などの液性因子を介して局所血管内皮細胞上の細胞接着分子を制御する事で炎症細胞の局所浸潤を抑制した結果、CHS を抑制する可能性が考えられた²⁸⁾ (図 2)。

V. 紫外線と自己免疫疾患

SLE や皮膚筋炎は紫外線照射により増悪する(図 3)。これは露光部位の紅斑が出現するのみならず、SLE の場合では腎炎などの内臓病変も発症/増悪する事もよく知られている。そのため、紫外線は何らかの機序により全身に影響している可能性が考えられる。

VI. 抗 Mi-2 抗体

皮膚筋炎患者の中でも特に、顔面紅斑や V ネットサインなどの光線誘発性/増悪性が疑われる皮疹などを呈する症例で認められる自己抗体である(図 3, 表 1)。ELISA 法での検出がまだ普及していないことと、日本人では頻度が少ないため、未だ広く認知されていない自己抗体である(図 4)。近年、

表 1 抗 Mi-2 抗体陽性の皮膚筋炎患者臨床像

	抗 Mi-2 抗体陽性群 19% (n=5)	抗 Mi-2 抗体陰性群 81% (n=21)
発症年齢 平均値±標準誤差	30.4±8.4	43.4±5.1
性別, 男性:女性	4:1 ^{b)}	4:17
罹病期間, 平均値±標準 偏差	1.7±2.5	1.4±2.4
皮膚病変		
ヘリオトロープ疹	80	62
顔面紅斑	100 ^{b)}	43
ゴットロン徴候	60	76
内臓病変		
間質性肺炎	0 ^{b)}	43
内臓悪性腫瘍	0	10
検査所見		
CK の上昇	80	48
抗核抗体陽性率	100	57

a) 特記ない場合は、パーセント値を示す。

b) $p < 0.05$ vs. 抗 Mi-2 抗体陰性患者

皮膚筋炎患者中での抗 Mi-2 抗体の陽性率は世界的に見ると緯度や紫外線暴露量と相関することが報告されたことから、統計的に紫外線照射により自己抗体が誘導された可能性が考えられる知見である^{29,30)}。

VII. SLE 患者では T reg の機能が低下している

興味深い事に活動性の SLE 患者の T reg は FoxP3 の転写活性や、CD4⁺CD25⁻ T 細胞の増殖抑制能力が著しく低下していた³¹⁾。このことは、SLE 患者で紫外線にて本来誘導/活性化されるべき T reg による免疫抑制が十分に働かなかった結果、SLE が活性化する可能性が考えられる。

VIII. 紫外線による免疫抑制と自己免疫疾患

紫外線による皮膚障害機序として、Furukawa らはアポトーシスなどに注目したモデルを提唱している³²⁾。すなわち表皮細胞が UVB に暴露するとアポトーシスが誘導され、apoptotic body やプレブに SS-A 抗原が凝集する(図 5)。その結果、抗原提示細胞や自己反応性 T, B 細胞が活性化され、自己抗体を産生する。一方、表皮細胞表面には、TNF- α

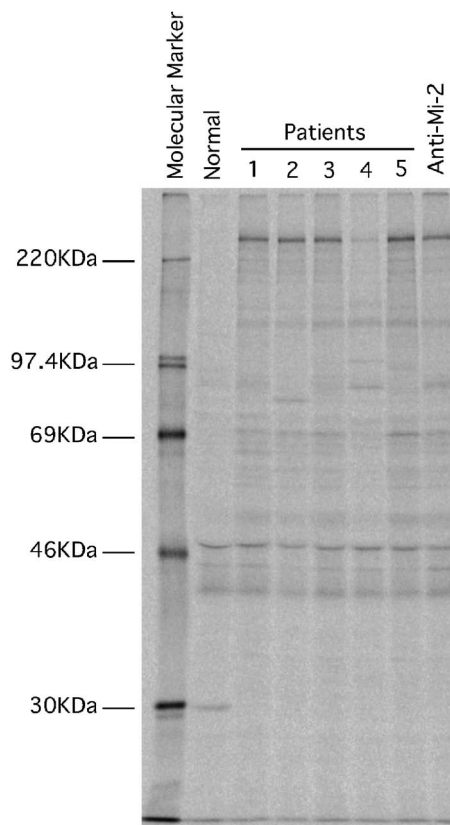


図 4 S35 標識 K562 細胞による免疫沈降法。200–240 KDa, 150 KDa, 65–75 KDa にバンドを検出した。Normal: 健康人。Anti-Mi-2: 抗 Mi-2 抗体陽性血清。

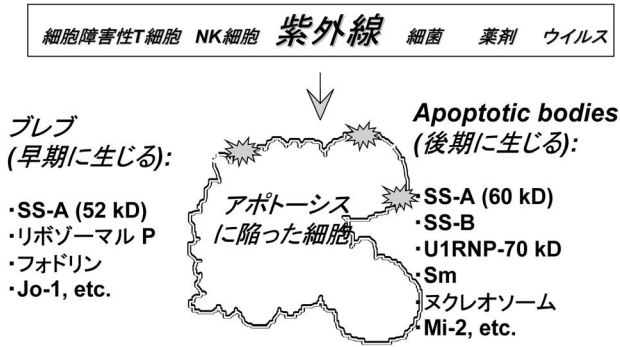


図5 アポトーシスによる自己抗原の細胞表面への集合，濃縮。様々な因子により，細胞がアポトーシスに陥る。その結果，早期にブレブを形成し，SS-A，リボソーマル P，フォドリンや Jo-1 などの抗原が細胞表面に出現する。後期では Apoptotic bodies が生じ，SS-A，SS-B，U1-RNP，Sm，ヌクレオソーム，Mi-2 などの抗原が出現する。

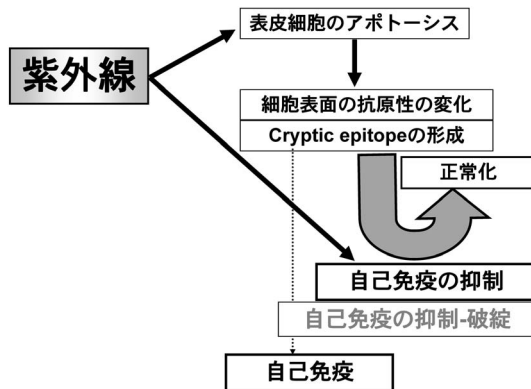


図6 紫外線による免疫制御（仮説）. 紫外線により，表皮細胞がアポトーシスに陥る。その結果，図5で見られるような細胞表面の抗原性の変化や cryptic epitope の形成がおこる。紫外線による精密な免疫抑制機構の結果，これらの変化では自己免疫は生じない。しかし，T reg の機能異常など何らかの原因で紫外線による免疫抑制機構が破綻すると自己免疫が生じると考えられる。

によって SS-A 抗原が提示されることになる。さらに，表皮細胞表面で抗原抗体反応がおこり，引き続いて抗体依存性細胞障害により液状変性などの細胞性免疫反応が引き起こると考えられる。しかし，すべての人でこれら一連の反応が誘発されると人類はすべて SLE などの自己免疫疾患に罹患することになる。そのため，これらを制御する何らかの防御機構が働いている事が想像できる。まさに，紫外線による免疫寛容が，その防御機構の一つではないだろうか。そして，この紫外線による免疫抑制機構が何らかの原因で破綻したときに，これらの疾患が発症するのかもしれない。光線テストで SLE 患者の 60%³³⁾，皮膚筋炎患者の 30-50% と高率に光線過敏が存在する^{34~36)} ことや，SLE 患者で T reg に機能

異常がある報告³¹⁾などはこの仮説に矛盾しない。これらをふまえて今後の更なる検討が必要であろう。

おわりに

紫外線による免疫抑制は，当初臨床的な鋭い観察をもとに予想され，基礎的実験により裏付けされた。さらに，近年の基礎免疫分野の発展により，紫外線免疫学は急速に進展を続けた。今後は自己免疫疾患患者への治療応用も考えられているため³⁷⁾，紫外線免疫学はまさに臨床免疫学の中でも既存の枠にとられない魅力的な分野の一つとなりつつあると考えられた。

文 献

- 1) Klein KL and Linnemann CC, Jr. : Induction of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection by ultraviolet light. *Lancet* 1 : 796-797, 1986.
- 2) Boyle J, MacKie RM, Briggs JD, Junor BJ and Aitchison TC. : Cancer, warts, and sunshine in renal transplant patients. A case-control study. *Lancet* 1 : 702-705, 1984.
- 3) van Weelden H, De La Faille HB, Young E and van der Leun JC. : A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 119 : 11-19, 1988.
- 4) Horio T, Miyauchi-Hashimoto H and Okamoto H. : DNA damage initiates photobiologic reactions in the skin. *Photochem Photobiol Sci* 4 : 709-714, 2005.
- 5) Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA and Lear JT. : Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 154 Suppl 1 : 5-7, 2006.
- 6) Kripke ML. : Antigenicity of murine skin tumors induced by ultraviolet light. *J Natl Cancer Inst* 53 : 1333-1336, 1974.
- 7) Fisher MS and Kripke ML. : Systemic alteration induced in mice by ultraviolet light irradiation and its relationship to ultraviolet carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 74 : 1688-1692, 1977.
- 8) Schwarz T. Mechanisms of UV-induced immunosuppression. *Keio J Med* 54 : 165-171, 2005.
- 9) Kripke ML. Immunological unresponsiveness induced by ultraviolet radiation. *Immunol Rev* 80 : 87-102, 1984.
- 10) Aragane Y, Maeda A, Schwarz A, Tezuka T,

- Ariizumi K and Schwarz T. : Involvement of dectin-2 in ultraviolet radiation-induced tolerance. *J Immunol* **171** : 3801–3807, 2003.
- 11) Schwarz A, Beissert S, Grosse-Heitmeyer K, Gunzer M, Bluestone JA, Grabbe S, et al. : Evidence for functional relevance of CTLA-4 in ultraviolet-radiation-induced tolerance. *J Immunol* **165** : 1824–1831, 2000.
 - 12) Schwarz A, Maeda A, Wild MK, Kernebeck K, Gross N, Aragane Y, et al. : Ultraviolet radiation-induced regulatory T cells not only inhibit the induction but can suppress the effector phase of contact hypersensitivity. *J Immunol* **172** : 1036–1043, 2004.
 - 13) Maeda A, Beissert S, Schwarz T and Schwarz A. : Phenotypic and functional characterization of ultraviolet radiation-induced regulatory T cells. *J Immunol* **180** : 3065–3071, 2008.
 - 14) Sakaguchi S, Wing K and Miyara M. : Regulatory T cells —a brief history and perspective. *Eur J Immunol* **37** Suppl 1 : S116–S123, 2007.
 - 15) Schneider MA, Meingassner JG, Lipp M, Moore HD and Rot A. : CCR7 is required for the in vivo function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *J Exp Med* **204** : 735–745, 2007.
 - 16) Tanaka S and Sakaguchi S. : Regulatory T cell and autoimmune diseases. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* **28** : 291–299, 2005.
 - 17) Ghoreishi M and Dutz JP. : Tolerance induction by transcutaneous immunization through ultraviolet-irradiated skin is transferable through CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells and is dependent on host-derived IL-10. *J Immunol* **176** : 2635–2644, 2006.
 - 18) Roncarolo MG and Battaglia M. : Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans. *Nat Rev Immunol* **7** : 585–598, 2007.
 - 19) Morita A, Sakakibara S, Sakakibara N, Yamauchi R and Tsuji T. : Successful treatment of systemic sclerosis with topical PUVA. *J Rheumatol* **22** : 2361–2365, 1995.
 - 20) Mizoguchi A and Bhan AK. : A case for regulatory B cells. *J Immunol* **176** : 705–710, 2006.
 - 21) Tsitoura DC, Yeung VP, DeKruyff RH and Umetsu DT. : Critical role of B cells in the development of T cell tolerance to aeroallergens. *Int Immunol* **14** : 659–667, 2002.
 - 22) Gonnella PA, Waldner HP and Weiner HL. : B cell-deficient (mu MT) mice have alterations in the cytokine microenvironment of the gut-associated lymphoid tissue (GALT) and a defect in the low dose mechanism of oral tolerance. *J Immunol* **166** : 4456–4464, 2001.
 - 23) Watanabe R, Fujimoto M, Ishiura N, Kuwano Y, Nakashima H, Yazawa N, et al. : CD19 expression in B cells is important for suppression of contact hypersensitivity. *Am J Pathol* **171** : 560–570, 2007.
 - 24) Byrne SN and Halliday GM. : B cells activated in lymph nodes in response to ultraviolet irradiation or by interleukin-10 inhibit dendritic cell induction of immunity. *J Invest Dermatol* **124** : 570–578, 2005.
 - 25) Matsumura Y, Byrne SN, Nghiem DX, Miyahara Y and Ullrich SE. : A role for inflammatory mediators in the induction of immunoregulatory B cells. *J Immunol* **177** : 4810–4817, 2006.
 - 26) Ring S, Schafer SC, Mahnke K, Lehr HA and Enk AH. : CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppress contact hypersensitivity reactions by blocking influx of effector T cells into inflamed tissue. *Eur J Immunol* **36** : 2981–2992, 2006.
 - 27) Venturi GM, Conway RM, Steeber DA and Tedder TF. : CD25⁺CD4⁺ regulatory T cell migration requires L-selectin expression : L-selectin transcriptional regulation balances constitutive receptor turnover. *J Immunol* **178** : 291–300, 2007.
 - 28) Komura K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Saito E, Kaburagi Y, Yanaba K, et al. : Ultraviolet light exposure suppresses contact hypersensitivity by abrogating endothelial intercellular adhesion molecule-1 up-regulation at the elicitation site. *J Immunol* **171** : 2855–2862, 2003.
 - 29) Komura K, Fujimoto M, Matsushita T, Kaji K, Kondo M, Hirano T, et al. : Prevalence and clinical characteristics of anti-Mi-2 antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *J Dermatol Sci* **40** : 215–217, 2005.
 - 30) Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley R and Miller FW. : Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum* **48** : 2285–2293, 2003.
 - 31) Valencia X, Yarboro C, Illei G and Lipsky PE. : Deficient CD4⁺CD25⁺ T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol* **178** : 2579–2588, 2007.
 - 32) Furukawa F. : Photosensitivity in cutaneous

- lupus erythematosus : lessons from mice and men. *J Dermatol Sci* **33** : 81–89, 2003.
- 33) Wolska H, Blaszczyk M and Jablonska S. : Phototests in patients with various forms of lupus erythematosus. *Int J Dermatol* **28** : 98–103, 1989.
- 34) Cheong WK, Hughes GR, Norris PG and Hawk JL. : Cutaneous photosensitivity in dermatomyositis. *Br J Dermatol* **131** : 205–208, 1994.
- 35) Dourmishev L, Meffert H and Piazena H. : Dermatomyositis : comparative studies of cutaneous photosensitivity in lupus erythematosus and normal subjects. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **20** : 230–234, 2004.
- 36) Nesbitt LT, Jr. : Cutaneous immunofluorescence in dermatomyositis. *Int J Dermatol* **19** : 270–278, 1980.
- 37) Bohm M, Luger TA, Schneider M, Schwarz T and Kuhn A. : New insight into immunosuppression and treatment of autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* **24** : S67–S71, 2006.