

## 皮膚と関節の病態連動を読み解く－モデル動物から芽生える新しい知－

海老原 伸

生科・食栄養・生体機能学

関節は、陸上生活を営む哺乳動物において体重負荷を支える極めて精密な構造をもつ器官であり、その機能維持には恒常的な修復・再生機構が必須である。一方で、関節はしばしば全身性疾患の標的組織として病態発現の主座となり、感染性関節炎、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎などにおいて、痛み、関節破壊、さらには関節強直に至る多様な症候を呈することが知られている【1,2】。中でも乾癬性関節炎や掌蹠膿疱症性骨関節炎、さらに皮膚座瘡様病変に合併する関節症(SAPHO症候群)では、皮膚炎と関節強直との間に密接な病態連関が存在し、皮膚と関節という異なる器官間での炎症シグナル伝達ネットワークが注目されている【3】。

これら疾患の共通分子として、サイトカイン interleukin-17A (IL-17A) が病態形成に中心的役割を果たすことが明らかになっている【4】。実際、ヒト乾癬や乾癬性関節炎に対して抗 IL-17A 抗体治療が高い有効性を示すことから、IL-17A は皮膚炎症から関節炎症への橋渡しを担う主要なメディエーターと考えられる【5,6】。しかし、IL-17A シグナルがどのようにして皮膚病変から遠隔に存在する関節の腱付着部に影響を及ぼし、骨形成や強直を誘導するのか、その分子機構は未解明の点が多い。

本研究では、この皮膚・関節病態ネットワークの解明を目的とし、線維芽細胞増殖因子ファミリーの一つである fibroblast growth factor 7 (FGF7; keratinocyte growth factor, KGF) とその受容体 FGFR2IIIb (keratinocyte growth factor receptor, KGFR) に焦点を当て、IL-17A との関連を解析した。まず、マウス腱付着部組織培養系を構築し、IL-17A および FGF7 刺激により軟骨内骨化が誘導されることを確認した。さらに抗 FGFR2IIIb 抗体で処理すると、IL-17A 誘導性骨化反応が著明に抑制されたことから、FGF7 が IL-17A の下流で作用し、腱付着部の骨化を媒介することが示唆された【7】。

次に、乾癬性関節炎のモデルマウスを用いた *in vivo* 解析を行った。その結果、抗 FGFR2IIIb 抗体の全身投与により、腱付着部炎および軟骨内骨化を伴う関節強直の進行が有意に抑制された。一方で、皮膚炎症の重症度には顕著な影響を及ぼさなかった。これらの知見は、皮膚病変における IL-17A の上昇が腱付着部における FGF7 発現を誘導し、FGF7-FGFR2IIIb シグナルが局所的な骨形成を促進するという「皮膚-関節連動モデル」を強く支持するものである【6,7】。すなわち、IL-17A が炎症性サイトカインとして皮膚局所で過剰に発現すると、そのシグナルが遠隔組織に波及し、FGF7 依存的な軟骨内骨化を引き起こすことが、関節強直の新たな分子基盤である可能性が示された。

以上の成果は、皮膚疾患が関節病変を二次的に誘導する機構の理解を深めるものであり、皮膚・関節の統合的治療戦略の構築に新たな視点を提供する。特に、抗 FGFR2IIIb 抗体や FGF7 シグナル阻害剤は、IL-17A 阻害療法と異なる経路を標的とする新しい治療選択肢となり得ることが期待される。また、皮膚と関節の連動病態は、バリア機能破綻や骨リモデリング異常といった系統的反応を理解する上でも重要なモデルケースと考えられる【3,4】。

最後に、私は研究活動と並行して、地域支援型農業 (Community Supported Agriculture; CSA) という社会活動 (クセマルファーム) にも参加している【8】。この団体は、有機農業や自然栽培を通じて、生産者と消費者が協力しながら「食と生命のつながり」を構築する取り組みをしている。生体のネットワーク研究と同様に、人と自然の関係性を再発見する活動として、本講演でも紹介する。科学と社会の両面から、持続可能な健康社会の実現を目指している。

## 参考文献

1. Durham LE, Kirkham BW, Taams LS. Contribution of the IL-17 Pathway to Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Aug;17(8):55. doi: 10.1007/s11926-015-0529-9. PMID: 26209291.
2. von Stebut E, Boehncke WH, Ghoreschi K, Gori T, Kaya Z, Thaci D, Schäffler A. IL-17A in Psoriasis and Beyond: Cardiovascular and Metabolic Implications. *Front Immunol.* 2020 Jan 15;10:3096. doi: 10.3389/fimmu.2019.03096. PMID: 32010143; PMCID: PMC6974482.
3. Polachek A, Cook R, Chandran V, Gladman DD, Eder L. The association between sonographic enthesitis and radiographic damage in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017 Aug 15;19(1):189. doi: 10.1186/s13075-017-1399-5. Erratum in: *Arthritis Res Ther.* 2019 Jan 14;21(1):20. doi: 10.1186/s13075-019-1814-1. PMID: 28810926; PMCID: PMC5558768.
4. Sánchez-Rodríguez G, Puig L. Pathogenic Role of IL-17 and Therapeutic Targeting of IL-17F in Psoriatic Arthritis and Spondyloarthropathies. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 18;24(12):10305. doi: 10.3390/ijms241210305. PMID: 37373452; PMCID: PMC10299014.
5. Wang J, Wang C, Liu L, Hong S, Ru Y, Sun X, Chen J, Zhang M, Lin N, Li B, Li X. Adverse events associated with anti-IL-17 agents for psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic scoping review. *Front Immunol.* 2023 Jan 31;14:993057. doi: 10.3389/fimmu.2023.993057. PMID: 36817423; PMCID: PMC9928578.
6. Friese N, Gierschner MB, Schadzek P, Roger Y, Hoffmann A. Regeneration of Damaged Tendon-Bone Junctions (Entheses)-TAK1 as a Potential Node Factor. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 22;21(15):5177. doi: 10.3390/ijms21155177. PMID: 32707785; PMCID: PMC7432881.
7. Ebihara S, Owada Y, Ono M. FGF7 as an essential mediator for the onset of ankylosing enthesitis related to psoriatic dermatitis. *Life Sci Alliance.* 2025 Feb 7;8(4): e202403073. doi: 10.26508/lsa.202403073. PMID: 39919800; PMCID: PMC11806258.
8. クセマルファーム：<https://kusemarufarm.com/>