

●■第XIII章 自己免疫疾患 193

- XIII-1) 自己免疫疾患発症の Toll 仮説 194
- XIII-2) 隔絶抗原・潜在抗原と 自己免疫反応 196
- XIII-3) レギュラトリー T細胞と 自己免疫反応 198
- XIII-4) 補体と自己免疫疾患 200
- XIII-5) 外来性抗原による自己免疫反応誘導 202
- XIII-6) 刺激抗体による疾患 204
- XIII-7) 多内分泌腺性自己免疫症候群 (APS/APECED) 206
- XIII-8) 1型糖尿病・2型糖尿病と 免疫 208
- XIII-9) クローン病の成因 210
- XIII-10) 抗リン脂質抗体症候群 212

- 微生物の中には自己抗原と交差反応する抗原を持つものがある (分子擬態, 分子相同性)。
- アネルギー状態の B細胞は, 抗原と反応しても活性化されない。しかし自己抗原が TLR を刺激するようなもの (たとえば DNA) のときは, アネルギー状態の B細胞でも TLR からの刺激も加わり活性化される (Toll 仮説)。
- 自己反応性 T細胞は, 胸腺で分化したレギュラトリー T細胞によって抑制されている。それがうまく働かないと自己反応性 T細胞が活性化される (レギュラトリー T細胞不全)。
- 胸腺上皮にそうした自己抗原を発現させる転写因子 AIRE の遺伝子異常では, 自己反応性 T細胞が消去されず自己免疫疾患が発症する (自己抗原の表出不全)。
- 健常人でも自己抗原に反応する B細胞や T細胞が存在しているが, それらはアネルギー (不応性) の状態になっていて問題を起こすことはない。
- リウマトイド因子 (IgG の Fc 部に対する自己抗体) に特異的な B細胞は, 抗原と結合した抗体 (IgG) に抗原レセプターで反応する。抗原が DNA や RNP のように TLR の反応を導くようなものであった場合には, TLR の反応が生じることにより, B細胞は活性化されてリウマトイド因子を産生すると考えられる (図 2)。

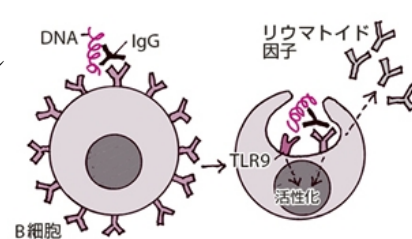


図 2 抗リウマトイド因子-B細胞の活性化

- 前眼房, 精巣, 妊娠子宮などのように免疫系から隔絶されている部では, 自己抗原に対しては T細胞, B細胞が接触する機会がないので免疫トレランスが誘導されておらず, 外傷など何らかの理由でその隔絶抗原に T細胞, B細胞が反応し自己免疫が発生するという考えではそういう組織は免疫学的特権組織とよばれた。現在では, 下のような機序がかんがえられていて, 前眼房の免疫変化は, 前眼房関連免疫偏位と言われている。しかし T細胞, B細胞が接触する機会がないから T細胞, B細胞が反応して自己免疫を起し発症するという機序は存在し, インスリン自己免疫症候群はその 1例である。
- 現在では, そのような組織で免疫反応が生じにくいのは, T細胞, B細胞がその組織に侵入しにくいだけでなく, 1 Fas リガンド (CD128), PD-L1 などが表出されていて, T細胞, B細胞が活性化されて Fas (CD95), PD-1 を表出すると, それらに刺激を受けてアポトーシスを起こしたり, アネルギーに陥ってしまう, 2 免疫抑制作用のある TGF- β が多く免疫応答が抑えられてしまう, 3 HLA 抗原の表出が低く T細胞の反応を受けにくい, 4 HLA クラス I b の表出が高く NK 抑制レセプター

に作用してNK細胞の反応を受けにくい、5 レギュラトリーT細胞や免疫抑制マクロファージが多く存在することなどによると考えられるようになった。

- さらに、組織損傷に伴って自己免疫が誘導されるのは、損傷組織からのDAMPsに樹状細胞が反応して活性化され、自己抗原を良好にT細胞に提示すること、IL-6が産生されてレギュラトリーT細胞が抑制されることなどで、アネルギー状態にあった、あるいは抑制されていた自己反応性T細胞が活性化されることなどによると思われる。

- 一部の自己反応性T細胞はそのような機序を逃れて成熟し、胸腺を出ていき全身に分布するようになる。よってレギュラトリーT細胞により自己反応性T細胞の活性化を抑制することが重要である。

- 免疫抑制作用を示す様々なT細胞が知られているが、自己免疫疾患発症の阻止にはCD4⁺CD25⁺T細胞が重要である。Tregの存在には転写因子Foxp3が関与していることが明らかにされた。

- Treg細胞が自己免疫疾患の阻止にきわめて重要な働きをしていることを端的に示しているのが、X連鎖免疫調節不全・多内分泌腺疾患・腸疾患IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy, X-linked) である。XLAAD (X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome) ともいう。この病気はX染色体上のFoxp3遺伝子の変異による。Foxp3が働かないためCD4⁺CD25⁺レギュラトリーT細胞が欠損する。

- レギュラトリーT細胞の働きは、自己組織抗原に対応する抗原レセプターを持ち、同じ自己抗原に反応するT細胞を抑制することが主体であると予想できる(図1)。

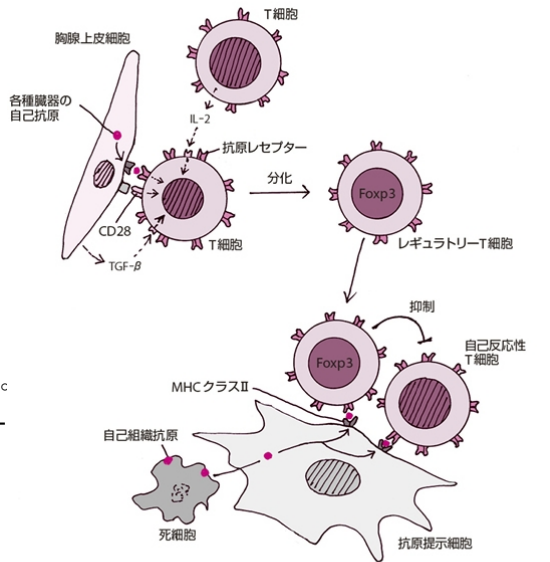


図1 レギュラトリーT細胞の分化とそれによる自己反応性T細胞の抑制

- 生体内でアポトーシスを起こした細胞を貪食して処理するマクロファージや樹状細胞は、PRRでPAMPsやDAMPsに反応せず、共刺激分子の表出は増加せず、その提示する死細胞由来の自己抗原に反応するT細胞を活性化することはない。さらに炎症性サイトカインは産生せず、むしろIL-10を産生する。

- 発作性寒冷ヘモグロビン尿症は、補体の関与した自己免疫疾患の典型例でAB血液型抗原の前駆物質P型物質に対するIgGクラスの自己抗体が、梅毒、マイコプラズマ、麻疹などの感染をきっかけに産生されることによる。

- PCHの抗体は低温でのみ反応する冷式抗体で、手足が寒冷に曝されたとき、赤血球に結合し、補体系が活性化されC4bが赤血球膜に結合する。温度が上がると抗体は離れるが、C4bは細胞膜に残り->膜侵襲複合体(C5b789)が形成->赤血球膜に孔があき、血管内溶血が生じて、ヘモグロビンが遊出、赤血球が崩壊するため貧血が生じる(図1)。患者血液を一度20にし、ついで37にして溶血が生じるか調べるのが、Donath-Landsteiner試験である。

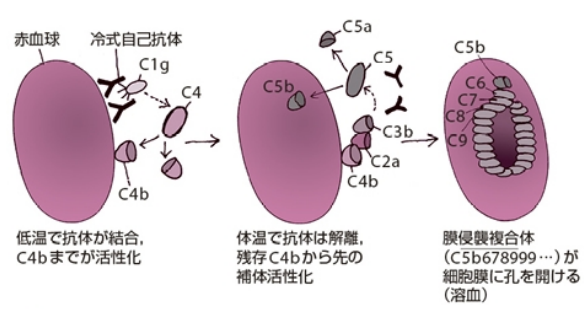
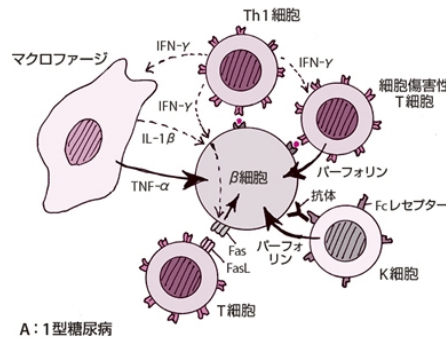


図1 発作性寒冷ヘモグロビン尿症の発生機序

- 免疫複合体が形成されても、その抗原と抗体とは解離したり結合したりしている。補体が活性化されて抗体にC3bが結合すると、抗原と抗体との再結合が阻害される。したがって、免疫複合体はしだいに解体されることになる。

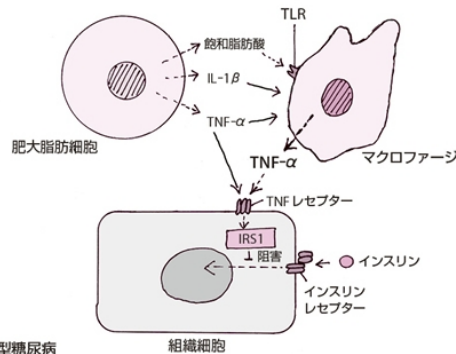
- 自己免疫疾患発症の機序の1つとして、外来性抗原への免疫応答が誘因となることが考えられている。図のように自己反応性B細胞があってもトレランスになった自己反応性T細胞は、結合しない（反応しない）が、メチルドパが赤血球の自己抗原結合し、その複合体を自己万能性B細胞が反応し、メチルドパ+ペプチドつまり、非自己抗原がMHCIIに結合させ提示。これによりメチルドパ反応性T細胞がCD154を自己反応性B細胞のCD40と反応するため、このB細胞が対自己抗原抗体を作る。このようなT細胞をby-pass-helperTという。
 - 微生物の中には自己抗原と近似した抗原を持つものがある。このような微生物では、その抗原は自己抗原と近似するものであっても、一部非自己のエピトープを含む可能性がある。つまりエピトープの一部が非自己の場合がプロセスごとに変化して、次々と異なったエピトープに反応するB細胞やT細胞が活性化される現象を epitope spreading という。
 - これらの自己抗原反応性TやBがアネルギーの状態から呼び起こされる現象が起こることで、自己抗原と相同の抗原を微生物が持つことは、分子擬態 (molecular mimicry) あるいは分子相同性と呼ばれる状態であって、アネルギー状態であっても、微生物のPAMPsに対してPRRで反応が起きてMφなどからサイトカインがでて、アネルギーのTがIL2などを受けて活性化されることで、微生物を攻撃すると同時に、自己免疫反応を起こすことも考えられる。
- 正常の抗原抗体反応は、個体に有利であるが、上記のように、外来抗原の刺激で自己免疫疾患が発生することもあるし、II型アレルギーのように、特定の細胞・組織に対する抗体が、その細胞・組織を傷害したり機能を阻害したりして起こす病気もある。甲状腺機能低下症が代表である。
- 一方でやはり甲状腺では、TSHレセプターに対する自己抗体の中には、その結合があたかもTSHがレセプターに結合したと同様の効果を示し、甲状腺に甲状腺ホルモンを産生させるものがある。甲状腺機能亢進症 (Graves病) である。
 - このようなTSHレセプターに対する刺激抗体はLATS (long-acting thyroid stimulator) , TBII (thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin) , TSI (thyroid-stimulating immunoglobulin) , HTACS (human thyroid adenyl cyclase stimulator) などと呼ばれている。抗体が細胞の機能亢進を導いて起こす病気をV型アレルギーという。
 - 抗体が阻止抗体 (antagonist) として働くか刺激抗体 (agonist) として働くかは、その抗体がレセプターのどの部に結合するのにかによるらしい。レセプターのガングリオシド部に反応する抗体は刺激抗体として、糖蛋白質部に反応する抗体は阻止抗体として働くようである。
 - ある抗体がつくられると、その抗体の抗原結合部の構造 (イディオタイプ) に対する抗体、抗イディオタイプ抗体がつくられ負のフィードバックをかけるという現象がある (イディオタイプネットワーク)。TSHに対する抗体がつくられると、それに対する抗イディオタイプ抗体は、抗TSH抗体の抗原結合部に噛み合う部分を持つわけで、TSHと同様の構造を持つと予想され、レセプターに対しTSHと同じ効果を示すと考えられる。そのようなものも刺激抗体となる。
 - T細胞の分化の過程で反応性を失わせてしまうことを、中枢性免疫トレランスという。また、成熟したT細胞の不応性を導くことを末梢性免疫トレランスという。
 - 胸腺は自己の組織であるから当然自己抗原が存在し、自己反応性T細胞は成熟する前に相手と出会うことになる。未熟T細胞は当該相手と反応すると細胞死を起こしてしまうよう仕組みられている。その機序としては、細胞死を防ぐBcl-2分子や転写因子NF-κBを誘導するCARMA-1分子が少ないこと、シグナル伝達分子を脱リン酸化して制御するホスファターゼの発現を特異的に抑えるmiRNAが増えていて、T細胞レセプターからのシグナルが過剰に伝わること、胸腺上皮細胞はPD-L1, PD-L2分子を表出しているためT細胞が抗原と反応してPD-1を表出すると、PD-1からのシグナルでそのT細胞は細胞死に導かれること、などが考えられている。
 - どの臓器も、全身の個々の臓器に固有の自己抗原は持っていないはず。それではそれに対応するT細胞をどのようにして除去するか。実は胸腺髄質上皮細胞は様々な臓器抗原を生成し、MHCクラスI, MHCクラスIIに結合させて表出しているのである。それは転写因子AIRE (autoimmune regulator) の働きによる。

- よって、AIRE の遺伝子異常により胸腺髄質上皮細胞が各臓器の自己抗原を表出しえず、したがって、それらに反応する自己反応性 T 細胞が残存してしまい発症する自己免疫疾患があり、多内分泌腺性自己免疫症候群 (autoimmune polyendocrine syndrome ; APS) という。



A: 1型糖尿病

- 糖尿病は、若年者の自己免疫による膵β細胞の破壊が原因と考えられる1型糖尿病と、生活習慣との関連が強い、遺伝性のある2型糖尿病 (インスリン非依存性糖尿病) とがある。前者は GAD (glutamic acid decarboxylase など6種の自己抗原などが考えられている。



B: 2型糖尿病

図1 糖尿病の発症機序 ←分泌 ←作用 ←傷害作用

- 1型の発症誘因としてコクサッキーウイルス感染が疑われているが、ウイルスが GAD と交差反応する抗原を持つこと、マクロファージがウイルス核酸にパターン認識レセプターで反応して活性化されることなどが機序として考えられている。

様々な免疫細胞による膵β細胞の傷害(A)。肥大脂肪細胞、マクロファージからのTNF-αによるインスリンレセプターからのシグナル阻害(B)

- 発症誘因として2型も図もようにインスリンレセプターからのシグナル阻害がインスリン抵抗性をうむという免疫機序があるらしい。また脂肪細胞はインスリン感受性を高めるアディポネクチンも分泌するが、肥大するとその産生が低下する。

- クローン病 (Crohn disease) は潰瘍性大腸炎とともに炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease ; IBD) をなし、腸に肉芽腫形成性の慢性炎症をもたらす疾患で原因は不明ではあるが、免疫系が腸内細菌に対して過剰な反応をして炎症を起こすのではないかと考えられているので証拠はないが、類似疾患として考えられている。

- IBD では、通常のごとく Mφ や樹状細胞が、TLR などの PRR で腸内細菌の細菌物質に反応して TNF-α, IL-6, IL-12, IL-23 の炎症性サイトカインを産生することが、健康人は炎症性サイトカインの産生を抑える IL-10 を産生するのに (産生がすくない) 結果、IL-12 は Th1 細胞を誘導し、Th1 細胞はインターフェロンγ (IFN-γ) を産生してマクロファージから炎症性サイトカインを産生させる。IL-17 は間質細胞に好中球を生成・遊走・活性化させるサイトカインを産生させ好中球の反応を導くなどの経路が考えられる。

- また、IBD では IFN-γ と IL-17 との両方を産生する非 T 細胞・非 NK 細胞リンパ球の関与も考えられている。患者の 10~15% で細胞質の PRR の一つの NOD2 (細菌のムラミルジペプチドに反応) の遺伝子変異があり、本症の成因を考える上で参考になる。すなわち、NOD2 は腸の Paneth 細胞から抗菌ペプチド α-defensin の放出を導き、またオートファジーに関わる Atg5, Atg7, Atg16L1 を誘導し、細菌を食細胞の細胞質からリソソームへと運び殺菌されるようにする。Atg5, Atg7, Atg16L1 は α-defensin の分泌にも関与している。したがって、NOD2 に不全があると細菌が増殖しやすくなる。NOD2 の不全は炎症反応を助長する。このことは本症において、腸内細菌の制御不全と炎症反応の制御不全とが成因に関与していることを示唆している。また、NOD2 には、腸上皮細胞から樹状細胞に Th2 細胞を誘導させるサイトカイン TSLP を産生させる作用もあるなどいろいろ関与が考えられる。

- 抗リン脂質自己抗体が存在し、脳・心・腎・肝などに動静脈血栓を生じる疾患を抗リン脂質抗体症候群という。50%は全身性自己免疫疾患に合併し、その80%は全身性エリテマトーデスに伴うものである。全身性自己免疫疾患に合併した場合でないものは原発性抗リン脂質抗体症候群とする。
- 抗リン脂質抗体の対応抗原は、 β_2 グリコプロテイン I、キニノーゲンなど7-8個の蛋白とされるが、これらの抗体がなぜ向凝固作用を持ち血栓形成の原因になるかであるが、様々な凝固因子の連鎖的な反応により不溶性のフィブリンが析出することによる。患者血清は試験管内 (in vitro) では抗凝固作用を示し、その原因物質は lupus anticoagulant というが、本態は抗リン脂質抗体である。ホスファチジルセリンに結合したプロトロンビンに対する抗体がプロトロンビンを阻害すること、およびVIII a, IX a, Xa, Va などの凝固因子はリン脂質と結合して働くが、抗リン脂質抗体はそれを阻止することなどによると考えられる。抗リン脂質抗体が生体 (in vivo) では向凝固作用を、試験管内では抗凝固作用を示す理由については不明である。