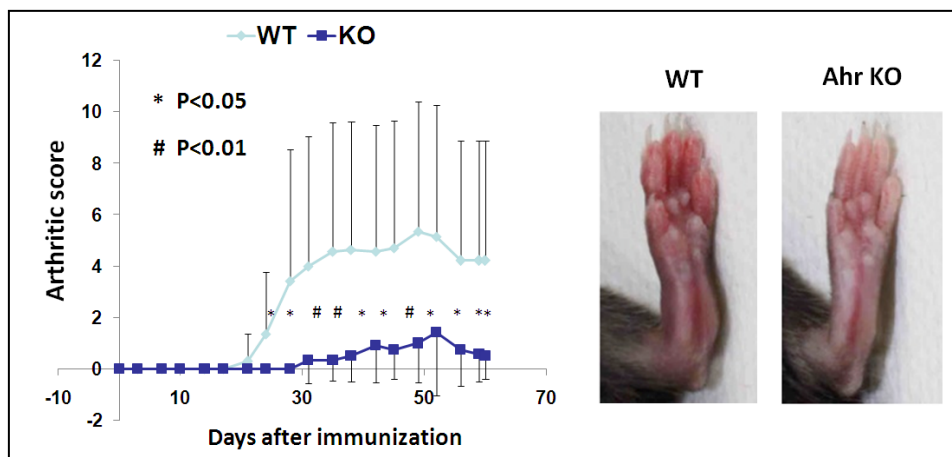


ダイオキシン受容体 (Aryl hydrocarbon receptor, Ahr) 欠損マウスは関節炎をおこさない

1. 関節リウマチの治療に抗 TNF 抗体、抗 IL-6 受容体抗体等の抗体医薬が画期的効果を示し、この病気の治療にパラダイムシフトを招いた。
2. しかしこの病気をはじめとして免疫難病がどのようなメカニズムで起こるかは依然として分かっていない。又、何故抗体医薬が画期的治療効果を発揮するかも不明である。
3. これまで免疫難病に T リンパ球が関与すること、特に CD4⁺ヘルパーT リンパ球の関与は明らかであった。
4. 最近 CD4⁺ヘルパーT リンパ球のグループ中に IL-17 を産生する Th17 細胞というサブセットが存在し、これが関節リウマチや神経難病(多発性硬化症)の発症に主役を演ずることが報告されてきた。
5. 興味あることに Th17 細胞の出現には IL-6 の存在が必須であることが我々も含めて多くの研究者より報告された。
6. このことは抗 IL-6 受容体抗体を用いて IL-6 のシグナルをブロックすることが自己免疫疾患の治療に画期的効果を発揮することを説明できる。
7. それでは IL-6 はどのようなメカニズムで Th17 細胞を誘導するのか？
我々は先に T リンパ球を IL-6 で刺激するとダイオキシン受容体(Ahr)が特異的に誘導され、Ahr の遺伝子を欠損したマウスでは Th17 が誘導されないことを報告した。
8. 今回我々は Ahr 遺伝子を T リンパ球でのみ欠損させたマウスは関節炎をおこさないことを証明し、IL-6 が T リンパ球に Ahr を誘導し、これが Th17 の誘導につながり、それが関節炎をおこすというストーリーを証明した。
9. IL-6 から Ahr、そして Th17 というプロセスをブロックすることにより関節炎を防げるとしたら現在広く使われている IL-6 のシグナルをブロックする抗体医薬の次の世代として Ahr のアンタゴニストが免疫難病治療の1つの候補となるであろう。我々は現在、そのような結果を得つつある。多くのアンタゴニストのスクリーニングから未来の良い医薬が見つかるかもしれない。

キーワードの解説

- 関節リウマチ; 免疫細胞が産生する TNF, IL-6 などの物質(サイトカイン)の作用で関節に炎症・骨破壊が起こる病気。
- 抗 TNF 抗体、抗 IL-6 受容体抗体; TNF や IL-6 の働きを阻害し、リウマチなどの自己免疫疾患の治療に使われる抗体薬。
- ヘルパーTリンパ球; ヘルパーT細胞とも呼ばれ、免疫反応の司令塔ともいえる免疫細胞の一種。
- Th17 細胞; ヘルパーT細胞の一つで、サイトカインであるインターロイキン 17(IL-17)を産生する。Th17 細胞は自己免疫疾患の病態形成に密接に関与しているといわれる。
- ダイオキシン; 塩素原子を持つ 2 つのベンゼン環という共通構造を持ち、強い毒性を示す有機化合物。
- Aryl hydrocarbon receptor (Ahr); 哺乳動物・爬虫類などの細胞中に存在するタンパク質。ダイオキシンなどの受容体として、それらの毒性発現に重要な役割を果たすものされる。しかし、そのメカニズムは完全には解明されていない。
- アンタゴニスト; 拮抗薬(きっこうやく)、ブロッカーとも呼ばれ、他の薬剤の作用を阻害する薬剤。



図の説明

左側のグラフは野生型のマウス(WT)と Ahr 欠損型のマウス(KO) の関節炎の進行度を示す。

WT に比べて、Ahr 欠損マウスでは明らかに進行が抑えられる。

右側の写真からも、Ahr KO マウスの関節炎の腫れが抑制されているのが分かる。