

関節リウマチ等の自己免疫疾患の新たな発症機構を発見

—自己免疫疾患の診断薬・治療薬開発へ繋がる新たな分子機構—

荒瀬 尚(あらせ ひさし)

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫化学研究室／微生物病研究所 免疫化学分野

大阪大学の荒瀬尚教授らの研究グループは、自己免疫疾患で産生される自己抗体が、異常な分子複合体(変性蛋白質と主要組織適合抗原との分子複合体)を認識することを発見し、それが自己免疫疾患の発症に関与していることを突き止めました。

<研究背景>

自己免疫疾患は、自己に対する抗体等が自己組織を誤って攻撃してしまうことで生じる疾患です。主要組織適合抗原(MHC)は、非常に多様性に富む分子で、それぞれの個人で異なる組み合わせを持っており、どの主要組織適合抗原を持っているかで、自己免疫疾患の感受性が決定される最も重要な分子です。主要組織適合抗原はペプチド抗原をT細胞に提示することから、自己免疫疾患の原因はT細胞の異常だと長年考えられてきましたが、依然として、自己免疫疾患の原因は明らかになっていません(図1)。

関節リウマチは、免疫機構が関節を破壊してしまう自己免疫疾患で、人口の約1%が罹患する最も頻度の高い代表的な自己免疫疾患です。関節リウマチ患者の血液には、様々な自己抗体が認められます。自己抗体は関節リウマチの発症に直接関与している一方、関節リウマチの診断にも使われています。リウマチ因子^{注2)}は、変性した抗体に対する自己抗体であり、関節リウマチ患者の約8割が陽性であることから、50年以上前から関節リウマチの診断に使われています。しかし、関節症状のない他の自己免疫疾患および正常人でも陽性になることがあります。また、変性した抗体は生体内に存在しないため、リウマチ因子が本来何を認識する自己抗体なのか、なぜ関節リウマチで陽性になるかは不明でした。

一方、細胞内では正常蛋白質ばかりでなく、うまく折りたためられなかった変性蛋白質も常に作られています。しかし、そのような変性蛋白質は細胞内で速やかに分解されてしまい細胞外に運ばれることはありません。ところが、本研究によって細胞内の変性蛋白質が自己免疫疾患に感受性の主要組織適合抗原と結合すると、変性蛋白質が主要組織適合抗原によって細胞外に輸送され、それが異物として自己抗体の標的になることが判明しました(図2)。

<研究内容>

主要組織適合抗原がリウマチ因子の変性抗体の認識に関わっているかを調べるために、ヒト抗体重鎖遺伝子と共にヒト主要組織適合抗原クラス II 遺伝子をヒト細胞に遺伝子導入しました。抗体は軽鎖と重鎖から成るため、重鎖のみでは変性して細胞外に輸送されることはありません。ところが、主要組織適合抗原が存在すると、抗体重鎖が主要組織適合抗原と結合して細胞表面に出現することが判明しました。さらに、この変性抗体重鎖と主要組織適合抗原複合体は関節リウマチ患者血液中の自己抗体に認識されることが判明しました(図3)。さらに多くの関節リウマチ患者の血液を調べてみると、今まで診断に使われてきたリウマチ因子の値と変性抗体／主要組織適合抗原複合体に対する抗体量は強く相関しました(図4)。ところが、関節症状のない他の自己免疫疾患および正常人血清を解析してみると、リウマチ因子陽性の血液でも変性抗体／主要組織適合抗原複合体に対する抗体は認められませんでした。以上より、今まで診断に使われてきたリウマチ因子と比べて、変性抗体／主要組織適合抗原複合体は、関節リウマチ患者に特異的な自己抗体の標的であることが判明しました。

次に変性抗体／主要組織適合抗原複合体が、実際に関節リウマチ患者の関節滑膜に存在するかどうかを関節リウマチ患者の滑膜組織を用いて PLA 法^{注3)}で解析しました。その結果、変性抗体／主要組織適合抗原複合体が関節リウマチ患者の関節滑膜に存在するが、自己免疫疾患ではない変形性関節症の患者の関節滑膜には存在しないことが判明しました(図5)。従って、変性抗体／主要組織適合抗原複合体が関節リウマチ患者の関節滑膜で産生され、それが自己抗体の標的になっていると考えられました。

最後に、変性抗体／主要組織適合抗原複合体が関節リウマチの発症に関わっているかを調べました。関節リウマチの罹りやすさは主要組織適合抗原クラス II の型(アリル)によって決定されることが知られています。例えばヒト主要組織適合抗原クラス II の一つである HLA-DR4 を持っているヒトは、HLA-DR3 を持っているヒトより約10倍以上も関節リウマチに罹りやすくなります。そこで、抗体重鎖と種々の HLA-DR との複合体に対する自己抗体の結合性を解析しました。その結果、それぞれの HLA-DR を持っているヒトの関節リウマチの罹りやすさ(オッズ比)と変性抗体／HLA-DR 複合体に対する自己抗体の結合性は、非常に高い相関を示すことが判明しました(相関係数 0.81、危険率 0.000046)(図6)。つまり、関節リウマチに罹りやすい主要組織適合抗原を持っているヒトは、自己抗体の標的抗原が産生されやすいこととなります。以上の結果より、変性抗体／主要組織適合抗原複合体が自己抗体の標的として関節リウマチの発症に関わっていると考えられました。

<今後の期待>

本研究により、変性蛋白質と主要組織適合抗原との分子複合体が自己抗体の標的として、関節リウマチの発症に関わっていることが明らかになりました。他の自己免疫疾患においても同様に変性蛋白質と主要組織適合抗原との複合体が自己抗体の標的になっていると思われます(論文投稿中)。従って、変性蛋白質／主要組織適合抗原複合体は様々な自己免疫疾患の治療薬開発のための標的分子だと思われます。また、変性蛋白質／主要組織適合抗原複合体に特異的な自己抗体が産生されることから、主要組織適合抗原と変性蛋白質との複合体は自己抗体の検出にも有用であり、自己免疫疾患の診断にも役立ちます。今後、様々な自己免疫疾患での変性蛋白質／主要組織適合抗原複合体の研究を進めることによって、自己免疫疾患の病因解明が期待されます。

<用語解説>

注1) 主要組織適合抗原(Major Histocompatibility Complex, MHC; Human Leukocyte Antigen, HLA)

主要組織抗原は非常に多様性に富む分子であり、基本的に全てのヒトが異なる主要組織適合抗原を持っている。T細胞にペプチド抗原を提示する(図1)ことで、免疫応答の中心を担っている分子である。クラス I とクラス II があり、クラス II はヘルパーT細胞に抗原を提示することで、B細胞の抗体産生に関与していると考えられている。また、ヒトのクラス II は HLA-DR とも呼ばれている。一方、主要組織適合抗原は、以前より自己免疫疾患の発症に最も関与した分子であることが知られており、最近の全ゲノム解析によっても、主要組織抗原が最も強く自己免疫疾患の感受性に関与した遺伝子であることが確認された。しかし、なぜ特定の主要組織適合抗原を持っていると特定の自己免疫疾患になりやすいかは、依然として明らかになっていなかった。

注2) リウマチ因子

最も昔から知られている自己抗体の一つであり、変性した抗体に対する自己抗体である。約8割の関節リウマチの患者で陽性になり、現在でも関節リウマチの検査に使われている。しかし、関節症状のない他の疾患や健常人でも陽性になることがある。しかし、変性した抗体は通常生体内に存在しないため、どのような抗原がリウマチ因子を誘導するのか、なぜ、関節リウマチの陽性率が高くなるのかが明らかになっていない。

注3) PLA 法 (Proximity Ligation Assay)

組織や細胞内での分子間相互作用を検出する方法。40nm 以下の分子間の近接を検出することができる。

<特記事項>

本研究成果は、米国の科学雑誌『米国科学アカデミー紀要』(日本時間 2 月 25 日午前 5 時)にオンライン掲載されます。本研究は、独立行政法人科学技術振興機構(JST)の戦略的創造研究推進事業 チーム型研究(CREST)研究領域:「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」(研究総括:菅村和夫 宮城県立病院機構 理事長)研究課題名:「ペア型レセプターを標的とした免疫・感染制御技術の開発」研究代表者:荒瀬 尚(大阪大学 微生物病研究所 教授)の一環として行いました。また、本研究は、大阪大学、京都大学、北海道大学、九州大学、理化学研究所、国立国際医療センター、カリフォルニア大学との共同で行ったものです。

<掲載論文・雑誌>

- Hui Jin, Noriko Arase, Kouyuki Hirayasu, Masako Kohyama, Tadahiro Suenaga, Fumiji Saito, Kenji Tanimura, Sumiko Matsuoka, Kosuke Ebina, Kenrin Shi, Noriko Toyama-Sorimachi, Shinsuke Yasuda, Tetsuya Horita, Ryosuke Hiwa, Kiyoshi Takasugi, Koichiro Ohmura, Hideki Yoshikawa, Takashi Saito, Tatsuya Atsumi, Takehiko Sasazuki, Ichiro Katayama, Lewis L. Lanier, and Hisashi Arase.

Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility.

Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS).

<図と解説>

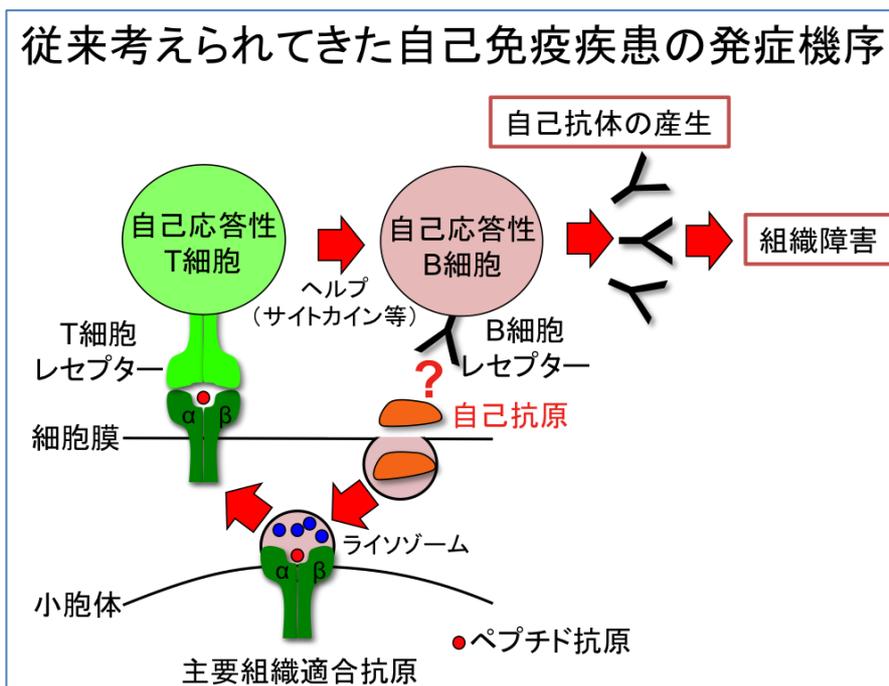


図1 従来考えられてきた自己免疫疾患の発症機序

自己免疫疾患に最も強く関与している主要組織適合抗原は、T細胞に抗原を提示することから、自己免疫疾患の原因はT細胞の異常が原因であると考えられてきた。しかし、自己応答性T細胞を活性化するペプチド抗原(赤丸)や自己応答性B細胞を誘導する自己抗原(オレンジ色)は明らかでなかった。

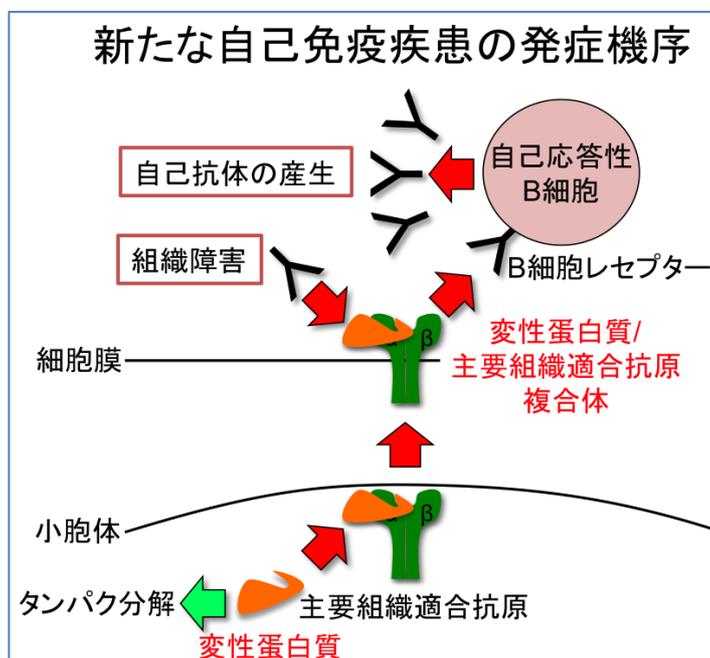


図2 今回明らかになった新たな自己免疫疾患の発症機序

通常は細胞内で生じた変性蛋白質は速やかに分解され、細胞外に排出されることはない。ところが、細胞内の変性蛋白質が、自己免疫疾患に罹りやすい型の主要組織適合抗原に結合してしまうと、それらは分解されずに主要組織適合抗原によって細胞外に運ばれ、その複合体が異物として自己抗体の標的分子になっていることが明らかになった。

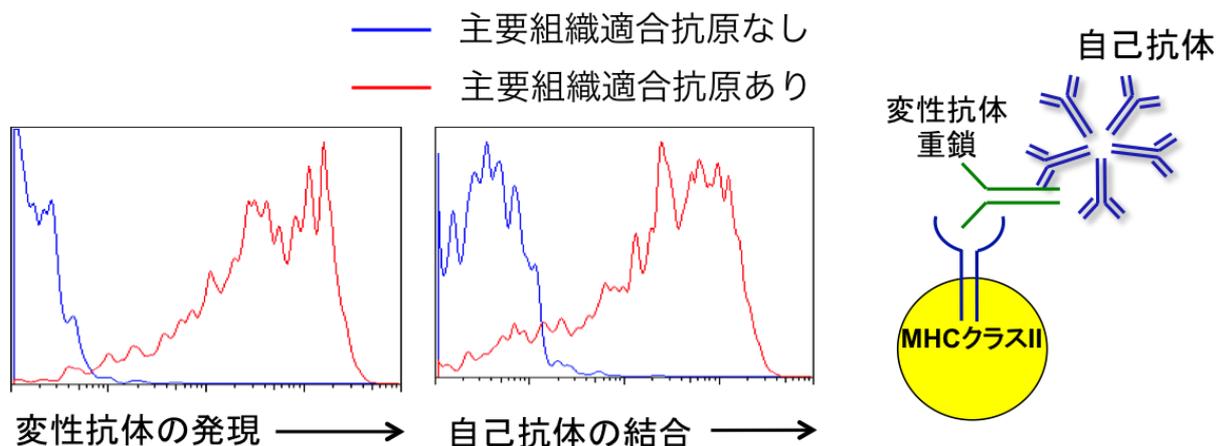


図3 関節リウマチ患者の自己抗体は、主要組織適合抗原によって細胞外へ輸送された変性抗体重鎖を認識する。抗体は重鎖と軽鎖から構成されるが、重鎖のみだと構造異常のために、分泌もされないし、細胞表面にも検出されない。ところが、細胞内の変性抗体重鎖が主要組織適合抗原クラスII (MHCクラスII) と結合すると、細胞外に輸送されることが判明した(左図)。さらに、主要組織適合抗原によって、細胞外に輸送された変性抗体は関節リウマチ患者の自己抗体に認識された(中央図)。以上より、変性抗体／主要組織適合抗原複合体は自己抗体の標的分子であることが明らかになった(右図)。

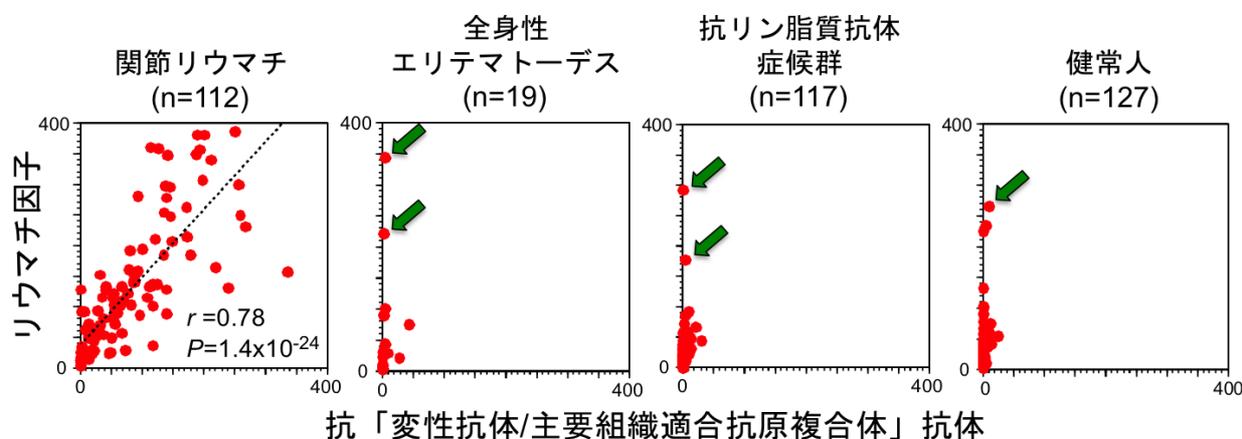
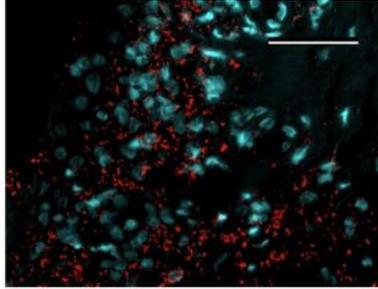


図4 変性抗体／主要組織適合抗原複合体は、関節リウマチで産生される自己抗体の特異的な標的分子である。関節リウマチにおいては、酵素で処理した抗体に対する自己抗体として測定されるリウマチ因子(縦軸)と変性抗体／主要組織適合抗原複合体に対する抗体量(横軸)は高い相関性を示した。ところが、関節炎症状のない他の自己免疫疾患や健常人では、変性抗体／主要組織適合抗原複合体に対する抗体は、リウマチ因子が陽性のヒト(矢印)でも認められなかった。従って、変性抗体／主要組織適合抗原複合体は関節リウマチに特異的な標的分子であることが明らかになった。

関節リウマチ患者

赤点:
変性抗体/主要組織適合抗原
複合体
水色: 核



変形性関節症患者

赤点:
変性抗体/主要組織適合抗原
複合体
水色: 核

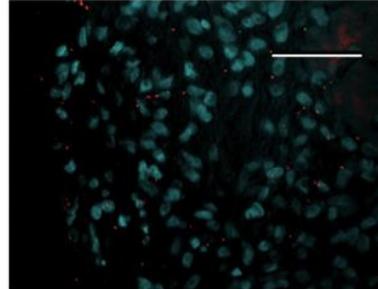


図5 変性抗体/主要組織適合抗原複合体が、関節リウマチ患者の関節滑膜に認められる。

関節リウマチ患者の関節滑膜に変性抗体/主要組織適合抗原複合体が存在するかどうかを PLA 法で解析した。関節リウマチ患者の関節滑膜には変性抗体/主要組織適合抗原複合体(赤色)が認められるが(左図)、自己免疫疾患ではない変形性関節症患者の関節滑膜には認められない(右図)。関節リウマチ患者の滑膜で産生された変性抗体/主要組織適合抗原 複合体が自己抗体の標的として関節破壊に関与していると考えられた。

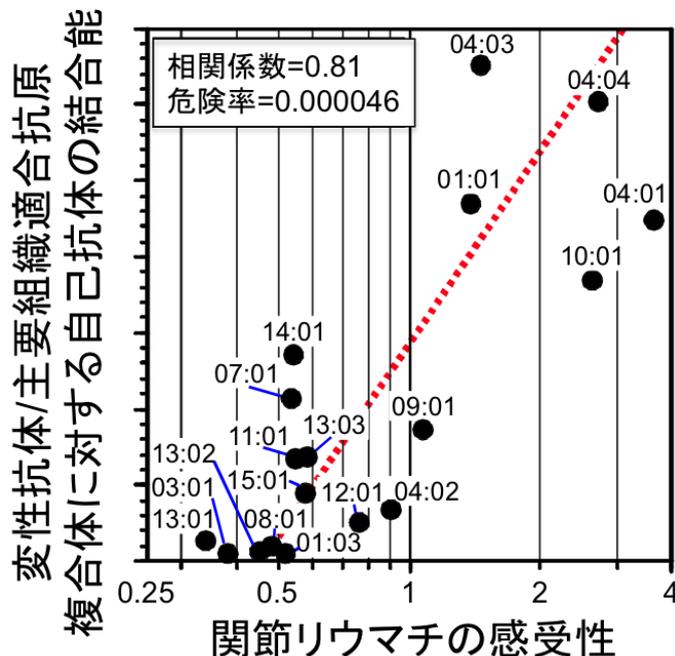


図6 変性抗体/主要組織適合抗原複合体に対する自己抗体の結合は関節リウマチの感受性(罹りやすさ)と強い相関を示す。

変性抗体/主要組織適合抗原複合体に対する関節リウマチ患者の自己抗体の結合性(縦軸)は、主要組織適合抗原のクラス II である各 HLA-DR アリル(図中の番号)による関節リウマチの感受性(罹りやすさ)(横軸)と、高い相関を示すことが判明した。このことから、変性抗体/主要組織適合抗原複合体が関節リウマチの病態に直接関与していると考えられる。