

第23回日本耳鼻咽喉科研究会特別講演

難 治 性 炎 の 宿 主 要 因

能 勢 眞 人

東北大学医学部病理学第一講座

感染病原体が宿主を障害する機序には大きく分けて2つあります。

一つは、感染病原体あるいはその産生物質が、直接、宿主細胞、組織を障害する場合であり、宿主の病態・予後は、その病原体の種類により大きく左右されます。他の一つは、感染病原体が、宿主に細胞反応を誘導した結果、二次的に宿主細胞、組織が障害される場合であります。この場合には、宿主の病態・予後は、病原体の種類よりもむしろ**宿主要因**に大きく影響されます。即ち、病原体の種類が同じであっても、宿主によりそれに対する細胞反応が異なることに起因します。

後者での病態は、①病原体が疾病の initiation にのみ作用するため、発症時にはもはや病原体が存在せず、不明のことが多い、従って、②抗生物質やインターフェロンに抵抗性の、いわゆる**難治性炎症性疾患**を発症することが多い、③**宿主要因**としては、宿主の細胞応答性、特に**炎症・免疫応答性**に規定されるものが多いなどの特徴を持っています。中でもサイトカインネットワークの異常や抗体産生系の異常はこの発症にクリティカルであり、これらの異常は宿主の背景遺伝子に規定されていると考えられます。

この代表的疾患が**膠原病疾患群**であります。そもそも膠原病という概念は1942年 Klemperer らが結合組織にフィブリノイド変性という共通した病理組織学的所見を呈する疾患群に対し名付けたもので、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発

性筋炎・皮膚筋炎、結節性多発性動脈炎、リウマチ熱がこれに該当する疾患として挙げられました。これらは、系統的な血管、結合組織の急性および慢性炎症を特徴とし、その疾患としての位置付けに、病理形態学的概念からの結合組織疾患、臨床的概念からのリウマチ性疾患、病因論的概念からの免疫異常疾患の三つの重複する領域が設定されています。現在では、前述の6疾患に加えて、Sjögren 症候群、混合性結合組織病、Wegener 肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎、側頭動脈炎、高安病（大動脈炎症候群）、Behçet 病、アミロイドーシスなども膠原病とされています。

従来、膠原病の発症に感染病原体が関与する可能性が示唆されてきましたが、未だその本態は明らかになってはおりません。ただ、これらの内いくつかは病態、病理が相互に類似しており、その発症機序に、免疫系を含むいくつかの共通した遺伝子が関わっている可能性が示唆されており、複数の遺伝子座と種々の環境因子によってはじめて発症する多因子性疾患であることは間違いありません。

このような疾患の宿主要因を解析するには、遺伝子座のマッピングがかなり詳細に明らかになっており、また交配実験が容易なマウスを用いること、しかも臨床病態的にも病理学的にも膠原病に類似した疾病を自然発症する**モデル動物**を用いることが最も適しています。MRL/Mp-*lpr*/*lpr* (MRL/*lpr*) マウスは、MRL/Mp 系マウスに発現した突然変異遺伝子 *lpr* (lymphoproliferation) を有する系統

マウスで、糸球体腎炎、多発性動脈炎、多発性関節炎などの難治性炎を自然発症し、この解析に有用なモデルマウスであるといえます。血清学的には高ガンマグロブリン血症、抗DNA抗体、抗Sm抗体、IgG リウマトイド因子等の自己抗体の発現を含めた免疫異常を伴うことから、従来、ループスマウスとして世界広く研究されてきたマウスでもあります。

このマウスが上述の難治性炎を発症するためには、いくつかの条件が必要であることがわかってきました。列挙しますと、

- ① *lpr* 遺伝子 (最近、アポトーシスに関わる Fas 抗原の deletion mutant であることがわかりました) のみでは、自己免疫現象を含めた免疫異常は発現するが、腎炎、動脈炎、関節炎のいずれの疾病も発症しない、
 - ② これらの疾病発症には、MRL/Mp 系マウス固有の遺伝的背景を必要とする、
 - ③ 個々の疾病の発症は、遺伝的に分離可能な背景遺伝子 (群) に支配されている、
- などであります。それ故、MRL/lpr マウスは、もともと個々の難治性炎を発症する背景遺伝子 (群) を備えており、*lpr* という突然変異遺伝子により、難治性炎が誘導されたといえます。このことは、ヒト難治性炎が感染病原体を initiation とするも、その発症には宿主の遺伝的背景が関与するという考え方を支持しています。

難治性炎に関わる MRL/Mp 系マウスの背景遺伝子 (群) の本態は、結論を先に申し上げますと、まだ明らかになっていません。これを解明するためには、個々の疾患の発症に直接作用する分子、即ち、**疾病の責任分子**を同定し、その分子の発現を支配する遺伝子を明らかにする必要があります。MRL/lpr マウスの腎炎は免疫複合体型糸球体腎炎であり、抗体分子がその発症に重要であることは以前

より明らかでありましたが、如何なる抗体分子が直接腎炎の発症を支配しているのかは不明でありました。ところが我々は、この腎炎が宿主の IgG3 mRNA 量と正の相関を示す事実を見だし、それを基に、IgG3抗体産生 B細胞ハイブリドーマを作製したところ、その中に正常マウスに対して腎炎を発症せしめる抗体 (**腎炎原性抗体**) を産生するクローンが多数存在することが明らかとなりました。それ故、少なくともこれらの抗体分子が MRL/lpr マウスの腎炎の責任分子であると結論出来ます。

ところがこれらの**抗体遺伝子**の塩基配列の結果から、その**胚遺伝子**を解析しますと、端的に申しますと、正常マウスでも質的に、この抗体遺伝子を産生し得る potential を有していることが明らかとなり、抗体遺伝子そのものが背景遺伝子ではなく、背景遺伝子はこの抗体遺伝子の発現を量的に支配する機構に存在することが明らかとなりました。

一方、このマウスの動脈炎は、その責任分子は未だ明らかではありませんが、動脈炎発症個体では、非発症個体に比し、**マクロファージ関連サイトカイン**の異常が認められます。この事実は、この動脈炎がマクロファージの浸潤を主体とした肉芽腫性動脈炎であることと、その発症機序の上で一致します。この異常は、決して一種類のみサイトカインの mRNA の発現量と相関するものではなく、**数種のサイトカイン mRNA の多変数関数**として捉え得るものであることが明らかとなりました。中でも、動脈炎発症個体では IL-1 β と TNF mRNA の発現量が正の相関を示すことは、この動脈炎の発症には、特定の potential を有するマクロファージへの活性化が必要であることを意味するものと考えられます。

しかし、**骨髓キメラマウス**の実験からすると、動脈炎の背景遺伝子を、マクロファージ

を含めた骨髄由来細胞にのみ求めることは困難であり、現在、MRL/Mp系マウス固有の末梢細胞、おそらく血管構成細胞を必要とすると考えています。このことは、腎炎の背景遺伝子が骨髄由来細胞自体に存在していた事実と対象的であります。

MRL/Mp系マウスでのこのような現象をすべてヒトに外挿することは出来ません。しかし、これらはヒト難治性炎の発症機序を解析していく上で、留意すべき重要な概念を提示しているものと考えます。特に、前述の如く、**免疫異常の発現と疾病発症とのギャップ**の存在、そのギャップを埋める背景遺伝子(群)の存在、個々の疾患に関わる背景遺伝子(群)が遺伝的に分離可能な事実、背景遺伝子(群)に規定される**責任分子の量的異常**などは、難治性炎症性疾患の発症が、先天性疾患などに見られるような特定の突然変異遺伝子によるよりも、特定の initiation 存在下での、複数の遺伝子座(個々の遺伝子座には必ずしも mutation を必要とせず、むしろ polymorphism を有する)の組合せにより規定されている可能性を支持しているものと思われれます。