


## 自己免疫疾患研究の変遷と治療への展望

坂口志文

正常自己組織に対する免疫不応答，すなわち免疫自己寛容の確立・維持，また，その破綻による自己免疫疾患の発症機構の解明は依然として免疫学の中心研究課題の1つである。1900年，Ehrlichが“Horror autotoxicus”（自己破壊の忌避）なる言葉を編み出したころ，「自己組織に対する免疫応答は本来的にありえない」というのが一般の考えであり，1950年代半ば，Burnetがクローン選択説を提唱した時代は，自己反応性リンパ球は体細胞突然変異で出現するもので，「自己免疫が起こるにしても，それは例外的である」というのが当時の理解であった。時代が下り，現在の大方の理解は，「リンパ球の自己反応性は生理的にもみられるが，それが慢性的な自己組織の破壊，すなわち自己免疫疾患を起こすのを阻止する（複数の）メカニズムがある」，と要約できる。免疫自己寛容の理解は，時代を経て変わってきているといえよう<sup>1)</sup>。

### 発症機構解明への実験的アプローチ

歴史的に，自己免疫疾患の発症機構を解明すべくいくつかの実験的アプローチがとられてきた。1950年代，完全フロイントアジュバント（complete Freund's adjuvant：CFA）と自己組織（脳，甲状腺など）のホモジェネート（組織懸濁液）を正常動物に免疫し，当該組織に自己免疫性炎症を起こせることが示された。実際，Witebskyらは，甲状腺をはじめほとんどの組織に自己免疫性組織傷害を起こせることを示した。現代免疫学の見地からすれば，この実験事実は，正常個体の末梢に，潜在的に自己免疫疾患を惹起できるT細胞，B細胞が存在することの証明でもある。また，自然免疫（innate immunity）の強力な刺激〔例えば，CFAに含まれる結核菌菌体成分によるTLR2（toll-like receptor-2）を介した樹状細胞の活性化〕が，自己反応性T細胞を一過性にしろ活性化できることの証明でもある。実際，この抗原誘導性自己免疫疾患モデルの1つである実験的脳脊髄炎（experimental allergic encephalitis：EAE）は，ここ半世紀にわたって自己免疫疾患のさまざまな側面の解明，例えばTh17細胞の発見と解析などに寄与してきた。自己免疫疾患に対する第二のアプローチは自己免疫疾患自然発症モデルの解析である。Bielshowskyが，1940年代に，溶血性貧血を自然発症するNZB/blマウスを発見して以来，さまざまな自然発症動物モデルが確立されてきた。例えば，本邦で牧野らが確立したNODマウスは，1型糖尿病のモデルとして広く用いられてきた。自然発症モデルは，自己免疫疾患の発症・進展の免疫病理学的解析に加えて，遺伝的要素，特にMHC，non-MHC遺伝子の関与とその役割の解明に貢献してきた。第三のアプローチは，トラン



スジェニックマウス、ノックアウトマウス技術を用いた遺伝子改変動物の作製である。CTLA4やPD-1欠損マウスなどは実際、ヒトの自己免疫疾患類似の表現型を示す。さらに別のアプローチとして、免疫制御機構のT細胞レベルでの操作による自己免疫疾患の誘導がある。例えば、正常マウスの新生仔胸腺摘出、正常ラットの胸腺摘出とX線分割照射、T細胞欠損マウスへのT細胞サブセットの移入、などである。自己免疫疾患の発症をリードアウトとしたこのアプローチは、制御性T細胞（Treg）の発見につながり、基礎的な免疫寛容の理解にも重要な貢献をしてきた。

## ヒト遺伝子異常からの発症要因解明へのアプローチ

一方、ヒトには、一遺伝子異常の結果発症する自己免疫疾患があり、1990年代末から2000年代初頭、その原因遺伝子が同定され、自己免疫疾患の理解に新たな進展をもたらした。例えば*Foxp3*遺伝子変異によるIPEX（immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked）症候群、*Aire*遺伝子変異によるAPECED（autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy）は、かたやT細胞、かたや胸腺ストローマ細胞の異常であり、ともに、1型糖尿病などの臓器特異的自己免疫疾患を発症する。高頻度、多因子性の自己免疫疾患については、ここ10年、GWAS（genome-wide association study）によるSNP解析で遺伝的疾患感受性に関与する多くの遺伝子部位が同定されてきた。そのなかには、異なる自己免疫疾患に共通の遺伝子多型も多く、*Foxp3*、*Aire*遺伝子に加えて、これらの多型遺伝子の機能解析の進展が期待される。

1950年代、Burnet, Medaverは、非自己抗原に対する実験的免疫寛容が獲得的であることを示した。免疫自己寛容もまた獲得的である。実験的免疫寛容の誘導と異なるところがあるとするれば、免疫自己寛容においては、複数のメカニズムが重層的に働き、しかも自己抗原の量、発現時期、発現場所がさまざまであること、であろう。また、それぞれのメカニズムには遺伝的要素が関与するであろう。一方、免疫自己寛容が獲得的であるならば、自己免疫疾患の根本的な治療は免疫自己寛容の再確立にある<sup>1)</sup>。この目標をめざして、免疫自己寛容の分子、細胞レベルの理解、その破綻としての自己免疫疾患の発症機構、原因の解明がさらに進むことを期待し、今回の特集を企画した。各論をご執筆いただいた先生方にこの場を借りて御礼申し上げるとともに、本増刊号が読者の研究の一助になることを心より願っている。

### 文献

- 1) Sakaguchi S, et al : Nat Med, 18 : 54-58, 2012