
教授就任総説

自己免疫疾患の病態解明に向けた多角的研究

石丸 直澄

キーワード：自己免疫疾患, シェーグレン症候群, T細胞

Multilateral Study for Defining Pathogenesis of Autoimmunity

Naozumi ISHIMARU

Abstract : Immune cells normally attack exogenous bacteria or viruses without harming the body's cells or tissues. However, any abnormality in these immune cells could consequently result in cell or tissue damage of various organs, including the pancreas, salivary glands, and joints as the targets of autoimmune diseases. Autoimmune diseases result from complex and multigenic phenotypes that affect by a variety of genetic and environmental or stochastic factors. Fundamental treatments for autoimmune diseases have not yet been established. In this review, we introduce the following: (1) useful animal models for Sjögren's syndrome (SS), (2) the critical role of estrogen in autoimmunity, (3) the influence of environmental hormones on autoimmunity, (4) the cell signaling in autoimmunity, and (5) the therapeutic strategy for autoimmune disease.

I. 緒 言

我々の身体にはウイルスや細菌などの外来抗原から身を守るための免疫システムが備わっている。免疫システムを構成する様々な細胞は外来抗原を体外に排除するために複雑かつ精密な機序を介して、生体防御機構を維持している。一方で、免疫システムは自分自身の細胞や組織を決して攻撃排除することはないと考えられているが、実際には自分の組織が自身の免疫細胞によって破壊されてしまう自己免疫疾患に罹患している多くの患者が存在している。自己免疫疾患の発症機序は不明な点が多く、根本的治療法も確立していないことから、病態機序の解明に加え新たな治療法の開発が望まれている。本稿では、シェーグレン症候群の病態解明に向けた多角的な研究アプローチを紹介するとともに、自己免疫疾患の新たな治療法の開発を目指した戦略を考察する。

II. シェーグレン症候群モデルマウス

涙腺, 唾液腺を標的臓器とする自己免疫疾患である

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : SS) はドライマウス, ドライアイの症状を呈することが知られている¹⁾。1994年に Haneji らによって確立された SS モデルマウスは舌下腺に分化異常を来す NFS/*std* マウスの生後3日目の新生仔期に外科的に胸腺を切除することによって、比較的若齢期 (6~8週齢) に涙腺, 唾液腺に限局する自己免疫性病変が観察される²⁾。新生仔期における胸腺分化は T細胞の維持機構に極めて重要であることが知られており, この時期に胸腺組織が人為的に除去されることによってその後の T細胞の分化あるいは免疫システム全体に大きな影響が及ぼされるものと考えられる³⁾。本モデルは病変が涙腺, 唾液腺に限局し, ヒト患者で見られる自己抗体も検出されることから, 一次性 SS のモデルとして極めて有用である。本モデルを用いて, SS の自己抗原の一つである α -fodrin の同定, Fas 分子あるいは Fas リガンド分子を介した末梢 T細胞の維持機構の解明, 自己免疫疾患の性差に関する解析, さらに, 治療法の開発など様々な角度から病態解明に向けた

取り組みが行われてきた^{4,8)}。現在でも、一次性SSモデルとして新規治療薬の臨床応用開発を中心に用いられている。

1970年代に New Zealand black/New Zealand white (NZB/NZW) F1 マウスが SS モデルとして最初に報告された⁹⁾。その後、I 型糖尿病のモデルマウスである NOD マウスや関節リウマチのモデルとして知られる MRL/lpr マウスにも涙腺、唾液腺に SS 様病変が報告され、現在でも広く二次性 SS のモデルマウスとして用いられている^{10,11)}。さらに、nuclear factor (NF)- κ B-inducing kinase (NIK) 遺伝子の点変異マウスとして全身のリンパ節を欠損する *alymphoplasia (aly) laly* マウスにおいても SS 様病変が観察されている¹²⁾。一方、遺伝子改変マウスとして TGF- β 遺伝子欠損マウス、IL-10 遺伝子欠損マウス、IL-14 α トランスジェニックマウス、アロマターゼ遺伝子欠損マウス、autoimmune regulator (AIRE) 遺伝子欠損マウス、C-C chemokine receptor (CCR)7 遺伝子欠損マウスなどで SS 様病変が観察されている¹³⁻¹⁸⁾。

Ⅲ. 自己免疫疾患と性差

多くの自己免疫疾患では女性優位に発症することがよく知られている¹⁹⁾。特に、SS の患者の90%以上が女性で、その中でも閉経期以降の中年女性での発症が圧倒的であることも知られている²⁰⁾。以前より、性ホルモンと免疫システムについての報告は知られていたが、自己免疫疾患とエストロジェンを中心とした性ホルモンとの関係は十分に理解されていなかった²¹⁻²⁵⁾。当研究室では SS モデルマウスである胸腺摘出を施した NFS/*sld* マウスの卵巣を摘出することで自己免疫病変が増悪することを明らかにした⁶⁾。その機序として、標的臓器である唾液腺細胞においてエストロジェン欠乏状態ではアポトーシス関連分子である Fas の発現が亢進することによって、浸潤 T 細胞の FasL による Fas/FasL を介した唾液腺細胞のアポトーシスの促進によって組織破壊の増悪に繋がったものと考えられる⁶⁾。

一方で、なぜ唾液腺、涙腺という特定の臓器が標的とされているのかについては全く不明のままであった。そこで、エストロジェンの欠乏によって唾液腺細胞で発現が上昇する遺伝子の中で、自己免疫疾患の発症の引き金になる遺伝子を探索した結果、細胞周期関連分子である Retinoblastoma-associated protein (RbAp)48 が同定された²⁶⁾。加えて、RbAp48 遺伝子を唾液腺、涙腺のみ発現するトランスジェニックマウスを作成すると、唾液腺細胞、涙腺細胞のアポトーシスが確認された²⁶⁾。また、RbAp48 トランスジェニックマウスを経時的に観察すると、20 週齢以降に涙腺、唾液腺に炎症性病変が観察された²⁷⁾。さらに、RbAp48 トランスジェニックマウスにはシェーグレン症候群患者で検出される SSA 抗体、SSB 抗体、抗 α -fodrin 抗体などの自己抗体が血清中に観察された²⁷⁾。RbAp48 トランスジェニックマウスの唾液

腺、涙腺細胞には IL-18 や IFN γ といったサイトカインの産生に加え、major histocompatibility complex (MHC) class II の発現も亢進しており、標的細胞が抗原提示細胞として機能していることも明らかにされた²⁷⁾。つまり、エストロジェン欠乏によって標的細胞での RbAp48 を介したアポトーシスに加え、局所における自己免疫反応が惹起されることが、臓器特異的自己免疫疾患の発症機序の一つになっているものと考えられた。閉経期以降に発症する多くの自己免疫疾患の病態機序解明に向けた有用な所見と言える。

Ⅳ. 環境ホルモンと自己免疫

自己免疫疾患は上述のように生体内でのホルモンバランスの変化や中枢性あるいは末梢免疫トランスの破綻、遺伝的背景、外的環境など様々な要因が複雑に作用することで発症する多因子疾患であると言われている²⁸⁾。その中で、生活環境など外的な要因は免疫疾患の発症に大きな影響を及ぼすものと考えられてきた。環境ホルモンの一つであるダイオキシンと自己免疫疾患の発症との関連についての研究成果が報告されている²⁹⁾。シェーグレン症候群の疾患モデルである NFS/*sld* マウスの生後 0, 1, 2, 3 日目にダイオキシンを腹腔内に投与すると、胸腺摘出を施すことなく3ヶ月齢以降で涙腺、唾液腺に炎症性病変が観察された²⁹⁾。その病態の発症機序として、新生仔期の胸腺 T 細胞におけるダイオキシンレセプターである aryl hydrocarbon receptor (AhR) の発現が亢進し、ダイオキシンに対する感受性が高まっていることが、この時期における T 細胞の分化、成熟に影響を及ぼしたものと考えられる。これらの結果から、新生児期や幼少期におけるダイオキシン暴露が、将来的に自己免疫疾患を発症するリスクとなることを示している²⁹⁾。

Ⅴ. 細胞内シグナルと自己免疫

免疫細胞の分化異常や機能異常が自己免疫疾患の発症に大きな役割を果たしていることが知られている^{30,32)}。中でも、T 細胞の機能異常は末梢トランスの破綻に大きく関与している。T 細胞は T 細胞受容体 (T cell receptor: TCR) あるいは CD28 分子のような副刺激分子からのシグナルを介して様々な機能が維持されている³³⁾。T 細胞の活性化、増殖、サイトカイン産生、細胞傷害など T 細胞の主な機能を司っているシグナル経路として、転写因子である NF- κ B を介したシグナルは極めて重要であるとされている³⁴⁾。NF- κ B は 5 つのサブユニット (RelA, RelB, NF- κ B1, NF- κ B2, c-Rel) から成っており、古典的経路として RelA と NF- κ B1 とのヘテロダイマーが細胞質内で内在性抑制分子である I κ B と結合することによって制御を受けている³⁵⁾。TCR や CD28 などからの刺激によって I κ B はリン酸化、ユビチキンを介して断片化されると RelA/NF- κ B1 ヘテロダイ

マーは核内に移行して、標的遺伝子のプロモーター上の κB 結合部位に結合することによって転写制御を行っている³⁶⁾。T細胞における NF- κB の標的遺伝子として、IL-2や IL-4などのサイトカイン、ケモカイン、それらの受容体、各種増殖因子、アポトーシス関連遺伝子などが知られている³⁷⁻³⁹⁾。

一方で、非古典的経路として NF- $\kappa B2$ と RelB のヘテロダイマーを介するシグナルも知られている。NF- $\kappa B2$ は 100 kDa で存在し、NF- κB -inducing kinase (NIK) の下流の IKK によって 52 kDa にプロセッシングを受け、RelB/p52 のヘテロダイマーとして核内に以降し、転写調節因子として働く⁴⁰⁾。従来、T細胞における非古典的経路の役割に関しては十分に理解されていなかったが、NIK 遺伝子の点変異マウスである *aly/aly* マウスは全身のリンパ節が欠損しており、さらに、涙腺、唾液腺に SS 様の自己免疫病変が観察される¹²⁾。*aly/aly* マウスのナイーブ T 細胞を用いて NF- $\kappa B2$ 分子が NF- $\kappa B1$ 分子と結合することによって、T細胞の細胞質内で NF- κB が制御されていることが明らかになった⁴¹⁾。*aly/aly* マウスでは NIK 不全により NF- $\kappa B2$ による古典的 NF- $\kappa B1$ /RelA シグナルの制御ができなくなることによって NF- κB の過剰な活性化が誘導され、T細胞の活性化、増殖が進展し、自己免疫反応が亢進したものと考察された⁴¹⁾。この NF- $\kappa B2$ による新たな NF- κB 制御機構は T細胞のみでなく、破骨細胞においても報告されている⁴²⁾。

VI. 自己免疫疾患の治療戦略

自己免疫疾患は多因子疾患であり、その要因が複雑に絡み合っただけで発症するため病態機序が極めて捉えにくい。そのため、根本的治療法の開発が立ち後れている。シェーグレン症候群に対する治療法に関して、ドライアイ、ドライマウスへの対症的治療法が中心であり、病因論に基づいた根本的治療法の開発が強く望まれている。シェーグレン症候群患者はドライアイ、ドライマウスといった quality of life (QOL) の低下を来す辛い症状に絶えず苦しんでいる。それぞれの患者においても症状、進行程度、病態は様々であり、一定に標準化した治療法では対応できないものと考えられる。個々の患者の病態を正確に把握することにより、正確な診断に基づいたオーダーメイド治療が必要になると考えられる。これまでに疾患モデルなどで得られた知見が実際の患者とどこまで相関し、重要な情報となるかを慎重に検討する作業が、今後の自己免疫疾患治療において極めて有効になる可能性がある。

VII. まとめ

自己免疫疾患の発症機序には中枢、末梢トレランスの破綻、環境因子、遺伝的因子、性ホルモンなど様々な因子が関与している (図 1)。唾液腺、涙腺を標的臓器とするシェーグレン症候群の病態を理解する上で、疾患

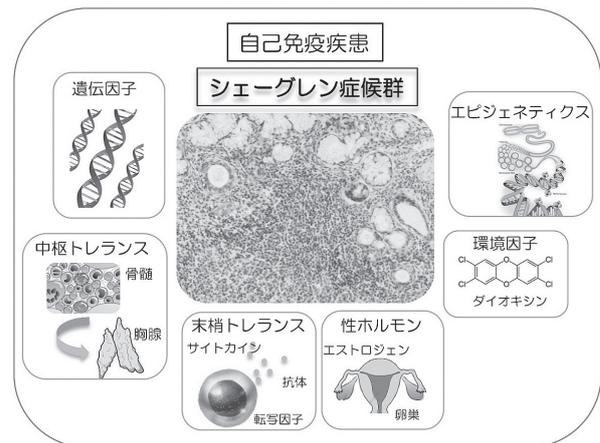


図 1 自己免疫疾患は多因子疾患である。自己免疫疾患は、遺伝因子、骨髄から胸腺での中枢免疫トレランスの破綻、末梢トレランスの破綻、性ホルモンのバランス、様々な環境因子あるいはエビジェネティックな変化など多くの原因が複雑に相互作用しながら発症する。

モデルの開発あるいはモデルを用いた病態解析、治療法の開発は極めて重要である。エストロゲンなどの性ホルモンの変動は免疫系に加えて標的臓器の生理的機能に変化を来すことが判明し、自己免疫疾患発症の引き金になっている可能性が示された。閉経期以降の女性に好発する自己免疫疾患の病態機序を説明する、重要な知見と言える。また、新生児期、乳幼児期での環境ホルモンへの暴露は免疫システムの根本的な構築を破綻させてしまう可能性があり、子どもたちの生活環境を十分に考慮する必要性を示している。さらに、T細胞のシグナル分子の異常が免疫反応そのものを機能異常に誘導してしまう危険性が示され、自己免疫疾患の T細胞を標的とした治療法の開発が期待される。

多因子疾患である自己免疫疾患の病態を疾患モデルを中心に解析することは、実際のヒト疾患を理解し、新たな診断法や治療法の実現に結びつく可能性が十分にあり、今後の研究の更なる進展によって自己免疫疾患の画期的な治療法が開発されるものと期待されている。

謝 辞

本稿は徳島大学大学院口腔分子病態学分野のスタッフ全員によってなされた研究に基づいて執筆された。また、平成 23 年まで指導頂いた徳島大学名誉教授林良夫博士、共同研究者である豪州ガルバン医学研究所教授の Jonathan Sprent 博士に深謝する。

文 献

- 1) Nikolov NP, and Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 21: 465-470 (2009)

- 2) Haneji N, Hamano H, Yanagi K, and Hayashi Y. A new animal model for primary Sjögren's syndrome in NFS/sld mutant mice. *J. Immunol.* 153: 2769-2777 (1994)
- 3) Suri-Payer E, Wei K, and Tung K. The 3-day thymectomy model for induction of multiple organ-specific autoimmune diseases. *Curr. Protoc. Immunol.* 15: 15-16 (2001)
- 4) Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I, Noji S, Sugino H, and Hayashi Y. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. *Science* 276: 604-607 (1997)
- 5) Ishimaru N, Yanagi K, Ogawa K, Suda T, Saito I, and Hayashi Y. Possible role of organ-specific autoantigen for Fas ligand-mediated activation-induced cell death in murine Sjögren's syndrome. *J. Immunol.* 167: 6031-6037 (2001)
- 6) Ishimaru N, Saegusa K, Yanagi K, Haneji N, Saito I, and Hayashi Y. Estrogen deficiency accelerates autoimmune exocrinopathy in murine Sjögren's syndrome through Fas-mediated apoptosis. *Am. J. Pathol.* 155: 173-181 (1999)
- 7) Saegusa K, Ishimaru N, Yanagi K, Arakaki R, Ogawa K, Saito I, Katunuma N, Hayashi Y. Cathepsin S inhibitor prevents autoantigen presentation and autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 110: 361-369 (2002)
- 8) Kohashi M, Ishimaru N, Arakaki R, Hayashi Y. Effective treatment with oral administration of rebamipide in a mouse model of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 58: 389-400 (2008)
- 9) Carlsöö B, and Ostberg Y. The autoimmune submandibular sialoadenitis of the NZB/NZW hybrid mice. A light and electron microscopical investigation. *Arch. Otorhinolaryngol.* 225: 57-65 (1979)
- 10) Talal N, and Fischbach M. Interleukins in experimental autoimmune disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 166: 105-115 (1983)
- 11) Wicker LS, Appel MC, Dotta F, Pressey A, Miller BJ, DeLarato NH, Fischer PA, Boltz RC Jr, and Peterson LB. Autoimmune syndromes in major histocompatibility complex (MHC) congenic strains of nonobese diabetic (NOD) mice. The NOD MHC is dominant for insulinitis and cyclophosphamide-induced diabetes. *J. Exp. Med.* 176: 67-77 (1992)
- 12) Tsubata R, Tsubata T, Hiai H, Shinkura R, Matsumura R, Sumida T, Miyawaki S, Ishida H, Kumagai S, Nakao K, and Honjo T. Autoimmune disease of exocrine organs in immunodeficient alymphoplasia mice: a spontaneous model for Sjögren's syndrome. *Eur. J. Immunol.* 26: 2742-2748 (1996)
- 13) McCartney-Francis NL, Mizel DE, Redman RS, Frazier-Jessen M, Panek RB, Kulkarni AB, Ward JM, McCarthy JB, Wahl SM. Autoimmune Sjögren's-like lesions in salivary glands of TGF-beta1-deficient mice are inhibited by adhesion-blocking peptides. *J. Immunol.* 157: 1306-1312 (1996)
- 14) Saito I, Haruta K, Shimuta M, Inoue H, Sakurai H, Yamada K, Ishimaru N, Higashiyama H, Sumida T, Ishida H, Suda T, Noda T, Hayashi Y, and Tsubota K. Fas ligand-mediated exocrinopathy resembling Sjögren's syndrome in mice transgenic for IL-10. *J. Immunol.* 162:2488-2492 (1999)
- 15) Shen L, Zhang C, Wang T, Brooks S, Ford RJ, Lin-Lee YC, Kasianowicz A, Kumar V, Martin L, Liang P, Cowell J, and Ambrus JL Jr. Development of autoimmunity in IL-14alpha-transgenic mice. *J. Immunol.* 177: 5676-5686 (2006)
- 16) Shim GJ, Warner M, Kim HJ, Andersson S, Liu L, Ekman J, Imamov O, Jones ME, Simpson ER, and Gustafsson JA. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling Sjögren's syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101: 12628-12633 (2004)
- 17) Anderson MS, and Su MA. Aire and T cell development. *Curr. Opin. Immunol.* 23: 198-206 (2011)
- 18) Kurobe H, Liu C, Ueno T, Saito F, Ohigashi I, Seach N, Arakaki R, Hayashi Y, Kitagawa T, Lipp M, Boyd RL, and Takahama Y. CCR7-dependent cortex-to-medulla migration of positively selected thymocytes is essential for establishing central tolerance. *Immunity* 24: 165-177 (2006)
- 19) Pennell LM, Galligan CL, and Fish EN. Sex affects immunity. *J. Autoimmun.* 38: 282-291 (2012)
- 20) Sammaritano LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 11: 430-436 (2012)
- 21) Lee TP, and Chiang BL. Sex differences in spontaneous versus induced animal models of autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 11: 422-429 (2012)
- 22) Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.* 11: 352-326 (1999)
- 23) Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, and Straub RH. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 13: 635-638 (2004)
- 24) Offner H, and Polanczyk M. A potential role for estrogen in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1089: 343-372 (2006)

- 25) Cutolo M, Straub RH, and Bijlsma JW. Neuroendocrine-immune interactions in synovitis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 3: 627-634 (2007)
- 26) Ishimaru N, Arakaki R, Omotehara F, Yamada K, Mishima K, Saito I, and Hayashi Y. Novel role for RbAp48 in tissue-specific, estrogen deficiency-dependent apoptosis in the exocrine glands. *Mol. Cell. Biol.* 26: 2924-2935 (2006)
- 27) Ishimaru N, Arakaki R, Yoshida S, Yamada A, Noji S, and Hayashi Y. Expression of the retinoblastoma protein RbAp48 in exocrine glands leads to Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy. *J. Exp. Med.* 205: 2915-2927 (2008)
- 28) Invernizzi P, and Gershwin ME. The genetics of human autoimmune disease. *J. Autoimmun.* 33: 290-299 (2009)
- 29) Ishimaru N, Takagi A, Kohashi M, Yamada A, Arakaki R, Kanno J, and Hayashi Y. Neonatal exposure to low-dose 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes autoimmunity due to the disruption of T cell tolerance. *J. Immunol.* 182: 6576-6586 (2009)
- 30) Lundström W, Fewkes NM, and Mackall CL. IL-7 in human health and disease. *Semin. Immunol.* 24:218-224 (2012)
- 31) Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat. Immunol.* 6: 345-352 (2005)
- 32) Comabella M, Montalban X, Münz C, and Lünemann JD. Targeting dendritic cells to treat multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 6: 499-507 (2010)
- 33) Mondino A, and Jenkins MK. Surface proteins involved in T cell costimulation. *J. Leukoc. Biol.* 55: 805-815 (1994)
- 34) Thome M, and Tschopp J. TCR-induced NF-kappaB activation: a crucial role for Carma1, Bcl10 and MALT1. *Trends Immunol.* 24: 419-424 (2003)
- 35) Karin M, and Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat. Rev. Immunol.* 5: 749-759 (2005)
- 36) Neumann M, and Naumann M. Beyond IkappaBs: alternative regulation of NF-kappaB activity. *FASEB J.* 21: 2642-2654 (2007)
- 37) Blonska M, and Lin X. CARMA1-mediated NF-kappaB and JNK activation in lymphocytes. *Immunol. Rev.* 228: 199-211 (2009)
- 38) Weil R, and Israël A. Deciphering the pathway from the TCR to NF-kappaB. *Cell Death Differ.* 13: 826-833 (2006)
- 39) Thome M. CARMA1, BCL-10 and MALT1 in lymphocyte development and activation. *Nat. Rev. Immunol.* 4: 348-359 (2004)
- 40) Coope HJ, Atkinson PG, Huhse B, Belich M, Janzen J, Holman MJ, Klaus GG, Johnston LH, and Ley SC. CD40 regulates the processing of NF-kappaB2 p100 to p52. *EMBO J.* 21: 5375-5385 (2002)
- 41) Ishimaru N, Kishimoto H, Hayashi Y, and Sprent J. Regulation of naive T cell function by the NF-kappaB2 pathway. *Nat. Immunol.* 7: 763-772 (2006)
- 42) Novack DV, Yin L, Hagen-Stapleton A, Schreiber RD, Goeddel DV, Ross FP, and Teitelbaum SL. The IkappaB function of NF-kappaB2 p100 controls stimulated osteoclastogenesis. *J. Exp. Med.* 198: 771-781 (2003)