

SLEの免疫異常と病態：最近の話題

長澤，浩平
九州大学医学部内科学教室第一講座：講師

<https://doi.org/10.15017/7325656>

出版情報：福岡醫學雑誌. 85 (4), pp.111-114, 1994-04-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



解 説

SLE の免疫異常と病態 —最近の話題—

九州大学医学部内科学教室第一講座講師

長 澤 浩 平

I. は じ め に

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) は、その病因、病態に自己免疫機序の関与が強く示唆される代表的な全身性自己免疫疾患である。若い女性に好発し、多彩な臨床像を示す多臓器障害性の慢性炎症の特徴を有する。これまでの精力的な研究にもかかわらず、その病因はいまだに不明であるが、単一のものではなく、多くの因子が関与することは確実である。遺伝的要因、および環境要因が重要であることはすでに多くの指摘があるところであるが、紙数の関係で本稿ではふれない。恐らくこれらの要因がひき起すと思われる免疫異常と、これに関連した病態につき最近の知見を整理して述べることにしたい。

II. 免疫異常の概観

SLE の病態を形成する本質は、多彩な自己抗体の出現と、それによって形成される免疫複合体、および補体の活性化であり、そしてこれが組織に沈着してひき起す炎症性組織障害とによってよいであろう¹⁾。実際、SLE ではこのような機序によって腎症、血管炎、漿膜炎、中枢神経障害などがしばしば起ってくると考えられている。この組織障害にまで至る過程に、各種の免疫担当細胞の異常が関与していることが、ヒトおよび SLE のモデルマウスで数多く報告されている。以下いくつかの免疫学的項目をあけて述べてみたい。

III. B 細胞の異常

SLE の発症病理において中心となる免疫異常である。SLE 患者の B 細胞は活性化された状態にあり、特別の刺激なしでも多量の免疫グロブリン (Ig) を産生分泌している。SLE 患者は活動期にある場合は、ほとんど例外なく高 Ig 血症を呈している。また、例えば既感染のウイルス抗原などの外来抗原に対する血清抗体価も上昇していることが知られている。これがいわゆる B 細胞の多クローン性活性化 (polyclonal B cell activation) であり SLE の特徴の 1 つである。これは SLE 以外の全身性自己免疫疾患でもみられるが、顕著な例はシェーグレン症候群でしばしば認められる。しかししばしば誤解されがちであるが、SLE 患者において末梢血中の B 細胞の絶対数は必ずしも増加しているわけではない。この多クローン性活性化とともに、SLE 患者 B 細胞で最も重要なことは、多様な自己抗体を産生することである。これには、抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗 ENA 抗体など細胞の核成分に対する抗体の他、リンパ球、赤血球などの細胞に対する抗体、ある種の血清中の蛋白に対する抗体やリン脂質に対する抗体 (後述) などが含まれる。基本的な大きな問題は、1) 自己抗原に反応する B 細胞がもともと存在するのか否か、また 2) 自己抗体は polyclonal B cell activation の一環として産生されるのか、あるいは抗原特異的にクローンの増殖 (clonal expansion) を起して自己抗体の産生に至るのか、という点に集約されると思われる。かつての Burnet の

Kohei NAGASAWA

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University 60, Fukuoka 812

クローン選択説に従えば、自己成分に反応するリンパ球クローンは発生の段階で淘汰されて除去されてしまっている (clonal deletion) とするものであったが、近年の免疫学の進歩はこの概念を大きく修正するに至っている。すなわち、正常の個体でも自己に反応する能力のある B 細胞は存在するが、通常はアネルギーの状態、あるいは抑制機序により活性化されることはない。ところが、外界からの何らかの刺激 (例えば感染など) や、抑制機序の破綻、T 細胞からの刺激などによって B 細胞が活性化され、クローンの増殖、分化を起して自己抗体を産生するようになるというものである。したがって、現在の考え方では、SLE 患者のみならず、正常者にも自己抗原に反応する潜在能力を有する B 細胞が存在するということになる。一方、2) の間に関しては、いまだに明確な結論は出ていない。自己抗原に対して特異的な自己抗体産生が増強されるという説を支持する現象としては、① SLE では他の抗原-抗体系に比べ、例えば抗 DNA 抗体は抗原と強い親和性を有する。② 多クローン性の Ig の増加に比し、抗 DNA 抗体など特殊な自己抗体の産生が極めて高い。③ 自己抗体の産生には Ig の V 領域の遺伝子のある限られたレパートリーが使用されている、などである。現在のところ、polyclonal B cell activation も抗原特異的な B 細胞の活性化とともに必要と思われる。SLE モデルマウスの実験からも、抗原特異的な自己抗体の産生には、その下地として多クローン性の B 細胞の活性化が、役立つ、あるいは必要なのではないと思われる。

IV. 抗 DNA 抗体について

SLE において産生される多様な自己抗体の中で、その病態形成に最も責任ある自己抗体は抗 DNA (とくに 2 本鎖 DNA) 抗体であると考えられている。この抗体は SLE にきわめて特異性が高く、SLE の疾患標識抗体として知られている。また、その抗体価は SLE の疾患活動性をよく反映するため、臨床的にもきわめて有用である。抗原としての DNA がどのようにして認識され、B 細胞によって抗 DNA 抗体が作られるか、そのメカニズムは不明である。in vivo および in vitro の系で抗原として DNA を用い、抗 DNA 抗体を作らせる試みは成功していないのである。SLE の腎症や血管炎において、それぞれ糸球体や血管壁に免疫複合体 (IC₃) の沈着が認められるが、その主役をなすのが DNA-抗 DNA 抗体複合体であるといわれている。IgG 型の高親和性抗 DNA 抗体が高い pH の下で陰性荷電の基底膜に付着しやすいことが認められている。実際、モデルマウスやヒト SLE において、糸球体から DNA と抗 DNA 抗体が溶出されることが報告されている。SLE 腎症は免疫複合体病の展型であると先述したように、糸球体には細胞の増殖とともに、Ig, C3, C4 など補体の沈着が免疫染色により確認される。

V. T 細胞の異常

T 細胞は抗体産生系にも細胞性免疫系にも、中心的な役割を果たしていることは周知のところである。ヒト末梢における T 細胞は CD4 抗原陽性 (主としてヘルパー活性をもつ) か、CD8 抗原陽性 (主としてキラー、サブレッサー活性をもつ) かのどちらかに分けられる。SLE 患者の末梢血ではリンパ球が減少するのが特徴であるが、とくに抗リンパ球抗体の影響を受けやすい T 細胞の減少が著しい。サブセットに関しては、CD4/8 比はしばしば逆転しており (CD4+細胞の減少が著明)、大量のステロイド治療によりこの傾向はさらに顕著になる。しかし、このような数の変化が必ずしも機能の変化に結びつくとはいえないのである。

一部の抗原を除き、外界に存在する多くの抗原に対する B 細胞による抗体産生には、T 細胞のヘルプが必要である。自己抗体産生においても同様で、ヒト SLE でも、MRL/lpr や NZB/W などの SLE モデルマウスにおいても、自己抗体産生には T 細胞のヘルプが必要であることが証明されている。したがって SLE では B 細胞と同様、T 細胞にも免疫寛容 (トレランス) をのがれ、自己抗原に対して反応するクローンが存在することになる。このような意味で、自己抗体を盛んに産生している SLE 患者の体内では、B 細胞と同様に T 細胞も活性化されていると一般に説明されている。この T 細胞活性化を支持する現象としては、HLA-DR 抗原の発現増強や血清中の可溶性 IL-2 レセプターの増加などがあげられている。ところが、これとパラドックスをなすように、SLE 患者 T 細胞には各種の機能異常を示すデータが集積されている。例えば、マイトゲンや外来抗原に対しての増殖反応には低下がみられ、T 細胞自身の IL-2 産生能、

およびIL-2に対する反応も明らかに低下している。また、B細胞へのヘルパー活性、および抑制活性ともに低下しているという報告が多い。外界からの刺激に対し、細胞内のシグナル伝達系にも異常がみられ、プロテインキナーゼC (PKC) や、CD45分子がもっている protein tyrosine phosphatase (PTPase) などの活性の低下も明らかとなっている³⁾。これらの酵素は細胞機能を発揮する上で、重要な部分をなすと考えられているのである。SLE患者では、ツベルクリン反応などの遅延型過敏反応(細胞性免疫反応)が低下しており、そのためと考えられる帯状疱疹の罹患率がきわめて高い(40-50%)ことをわれわれは報告している²⁾。このようなT細胞の機能異常が存在するために、T細胞による免疫応答の調節がうまくいかなくなると一般には説明されている。しかし本当にそうであろうか?これらの異常は抑制性のT細胞(CD8+)のみでなく、むしろヘルパーT細胞(CD4+)の方に強く現れているのである。自己抗体産生をヘルプしているとされる一部のT細胞クローンは実際に活性化されているのだろうか?また、このT細胞にも先述した機能異常が存在しているのだろうか?SLEのT細胞に関しては、このようにまだ不明な点が多く、筆者も興味を持っている。

VI. 単球, NK細胞の異常

SLEでは単球の機能異常も指摘されている。単球はT細胞に対し、抗原を提示する能力があると同時に役目もある。SLE患者の単球にはこの作用に障害がある可能性が指摘されている。SLEでは自己リンパ球混合培養反応(AMLR)が著しく低下しているが、これもMHCクラスII分子を表現する単球に異常があるためであると考えられている。さらに、自己免疫現象を抑制する作用のある抑制性の単球の機能異常も示唆されている。

SLEではまた、NK細胞の数も機能も低下する。このNK細胞の機能低下も一因となり、ウイルスを初めとする微生物感染を長引かせ、さらに免疫異常を助長することにつながるとする考え方もある。

VII. 免疫複合体および補体

これまで述べてきたように、SLE発症までにはヒト、およびモデルマウスにおいても様々な段階で免疫異常が存在することがわかる。しかし、病気の表現型には免疫複合体(IC_s)と補体が直接に関係すると考えられ、SLEは免疫複合体病の典型とされている。SLEでしばしばみられる腎症や、血管炎により起るとされる皮膚の紅斑、漿膜炎、場合によっては中枢神経障害などには、このIC_sと補体が深く関わっている。IC_sの抗原-抗体系の組合せで、最も重要視され研究の進んでいるのが先述したDNA-抗DNA抗体系である。他の特異抗原-抗体の組合せによるIC_sがどの程度病態に関わっているかは不明である。血中、あるいは組織でIC_sが形成されると、抗体部分の補体レセプターに補体が結合し、補体系(とくに古典経路)が活性化され、各補体蛋白は激しく消費されることになる。多くの補体蛋白の最大の産生源は肝細胞であるが、SLEの場合、肝細胞による補体産生はさほど増加しないらしい。したがって、SLE患者の血清中の補体値は低下する。とくに活動性の腎症を有している患者で補体低下が著しく、補体の低下の程度は抗DNA抗体の上昇とともに、SLEの病勢をよく反映するのである。臨床の場ではよくC3, C4, およびCH50の値を用いる。補体蛋白の一部(C3, C4)は肝細胞のみならず、単球や線維芽細胞でも作られるが、われわれはSLE患者単球では補体産生が増加していることを見出した⁴⁾。炎症局所では肝細胞よりも単球からの補体の方が役割を担っているのかも知れない。組織にIC_sが付着し補体が活性化されると、補体の分解産物が増加する。中でもC3aとC5aはアナフィラキシー惹起性の性質をもっており、毛細血管の透過性を亢進させ、肥満細胞よりヒスタミンを遊離させる作用を発揮する。また一方、C5aは好中球や単球に対する走化性因子となり、このようにしてIC_sが沈着した部位に炎症を惹起すると考えられる。他方、IC_sの除去も重要な側面である。それにはIC_sに結合した補体のC3bが重要な役割を果たしている。IC_sはC3bの特異的レセプターであるCR1を有している赤血球、好中球、単球などに付着し、網内系に運ばれて貪食され、除去される運命にある。ところが、SLE患者ではこれらの細胞のCR1の数が少ないことが明らかとなっており、そのためIC_sの除去の効率が悪く、炎症を長引かせる一因になっていると考えられている。

VII. 抗リン脂質抗体

SLE 患者の中に、動静脈の血栓症を起したり、習慣性流産の悩みをもつ患者がしばしば認められる。この理由は長くわかっていなかったが、患者血清中に存在する陰性荷電を有するリン脂質に対する自己抗体（抗カルジオリピン抗体やループス・アンチコアグラントなど）が深く関係していることが明らかとなり、近年 SLE の 1 つの病態を形成する自己抗体として注目を集めている。従来から使用されている梅毒ワッセルマン反応の試薬にもカルジオリピンが入っており、SLE 患者でしばしば陽性になる（生物学的偽陽性）のもこの抗体によるものと考えられている。抗リン脂質抗体陽性者には、脳梗塞、肺梗塞、深部静脈血栓症、習慣性流産、ならびに血小板減少などが有意に多いことが明らかにされている。このような臨床的特徴を有する患者は基礎疾患の如何を問わず“抗リン脂質抗体症候群”と呼ばれている。リン脂質の中でもカルジオリピンを抗原とする抗体の頻度が最も高く、したがってこの系の研究が最も進んでいる。抗カルジオリピン抗体は SLE 患者の約 40% 程度に陽性であるが、SLE の治療に伴って陰転化する群と、持続陽性を示す群がある。われわれの成績によると、治療にもかかわらず、本抗体が持続陽性を示す側に上記の病態を呈する頻度が高いことが明らかになった¹⁾。したがって、このような患者に対し、血栓症や流産の予防を講ずべきであろう。近年、抗原の解析が進み、抗カルジオリピン抗体が認識するのはカルジオリピンそのものではなく、血清中に存在する β_2 グリコプロテイン I (β_2 -GPI, アポリポ蛋白 H) とカルジオリピンが結合した複合体の一部であることが明らかにされてきた。しかし、抗カルジオリピン抗体がどのような機序で血栓症や習慣性流産を惹き起すのかまだ明らかでなく、今後の研究の進展が待たれる。

IX. おわりに

SLE の病態は様々で、各症例によって異なるが、その基本となる免疫異常について最近の考え方を述べた。病因という観点からすると、その免疫異常を惹き起すであろう遺伝要因や環境要因はさらに重要なことであるが、まだ解明には遠いといわざるを得ない。そのことに関する議論は多いが、その考察はまた別の機会にゆずりたい。

文 献

- 1) Ishii Y, Nagasawa K, Mayumi T and Niho Y: Clinical importance of persistence of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 49: 387-390, 1990.
- 2) Nagasawa K, Yamauchi Y, Tada Y, Kusaba T, Niho Y and Yoshikawa H: High frequency of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: An immunological analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 49: 630-633, 1990.
- 3) Tada Y, Nagasawa K, Yamauchi Y, Tsukamoto H and Niho Y: A defect in the protein kinase C system in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. immunopathol.* 60: 220-231, 1991.
- 4) Tsukamoto H, Ueda A, Nagasawa K, Tada Y and Niho Y: Increased production of the third component of complement (C3) by monocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* 82: 257-261, 1990.
- 5) Wallace DJ and Hahn BH: *Dubois' Lupus Erythematosus* 4th ed. pp.67-127, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993.