

117. Valiante NM, D'Andrea A, Crotta S et al. Life, activation and death of intrahepatic lymphocytes in chronic hepatitis C. *Immunol Rev* 2000; 174:77-89.
118. Kim W, Lindor K, Locke G et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a U.S. community *Gastroenterology* 2000; 119:1631-1636.
119. Tsuji K, Watanabe Y, Van De Water J et al. Familial primary biliary cirrhosis in Hiroshima. *J Autoimmun* 1999; 13:171-178.
120. Tanaka A, Prindiville TP, Gish R et al. Are infectious agents involved in primary biliary cirrhosis? A PCR approach. *J Hepatol* 1999; 31:664-671.
121. Medzhitov R, Janeway C. How does the immune system distinguish self from nonself?. *Seminars in Immunology* 2000; 12:185-188.
122. Rose NR. Viral damage or 'molecular mimicry'-placing the blame in myocarditis. *Nature Medicine* 2000; 6:631-632.
123. Powell J, Van de Water J, Gershwin ME. Evidence for the environmental agents in the initiation or progression of autoimmune conditions. *Environ Health Perspect* 1999; 107:667-672.
124. Rao T, Richardson B. Environmentally induced autoimmune diseases: potential mechanisms. *Environ Health Perspect* 1999; 5(107 Suppl):737-742.
125. Kammer A, van der Burg S, Grabscheid B et al. Molecular mimicry of human cytochrome p450 by hepatitis C virus at the level of cytotoxic T cell recognition. *J Exp Med* 1999; 190:169-176.
126. Njoku D, Laster M, Gong D et al. Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: Association between protein acylation and hepatic injury. *Anesthesiology Analg* 1997; 84:173-178.
127. Sinha A, Clatch R, Stuck G et al. Isoflurane hepatotoxicity: a case report and review of the literature. *American Journal of Gastroenterology* 1996; 91:2406-2409.
128. Bourdi M, Chen W, Peter RM et al. Human cytochrome P450 2E1 is a major autoantigen associated with halothane hepatitis. *Chem Res Toxicol* 1996; 9:1159-1166.
129. Gut J, Christen U, Frey N et al. Molecular mimicry in halothane hepatitis: biochemical and structural characterization of lipoylated autoantigens. *Toxicology* 1995; 97:199-224.
130. Sasaki M, Ansari A, Pumford N et al. Comparative immunoreactivity of anti-trifluoroacetyl (TFA) antibody and anti-lipoic acid antibody in primary biliary cirrhosis: searching for a mimic. *J Autoimmun* 2000; 15:51-60.
131. Gershwin ME, Ansari AA, Mackay IR et al. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against epithelial cells. *Immunol Rev* 2000; 174:210-225.
132. Leung PS, Coppel RL, Ansari A et al. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17:61-69.
133. Coppel RL, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis: the molecule and the mimic. *Immunol Rev* 1995; 144:17-49.
134. Bustmante J, Lodge J, Marcocci L et al. alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic Biol Med* 1998; 24:1023-1039.
135. Furst SM, Luedke D, Gandolfi AJ. Kupffer cells from halothane-exposed guinea pigs carry trifluoroacetylated protein adducts. *Toxicology* 1997; 120:119-132.
136. Reynoso-Paz S, Leung PS, Van De Water J et al. Evidence for a locally driven mucosal response and the presence of mitochondrial antigens in saliva in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31:24-29.
137. Tanaka A, Lindor K, Gish R et al. Fetal microchimerism alone does not contribute to the induction of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30:833-838.
138. Migliaccio C, Van de Water J, Ansari AA et al. Heterogeneous response of antimitochondrial autoantibodies and bile duct apical staining monoclonal antibodies to pyruvate dehydrogenase complex E2: The molecule versus the mimic. *Hepatology* 2001; 33:792-801.
139. Malmborg AC, Shultz DB, Luton F et al. Penetration and colocalization in MDCK cell mitochondria of IgA derived from patients with primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 1998; 11:573-580.

II-臨床

7. 原発性胆汁性肝硬変／原発性硬化性胆管炎

小森敦正, 中村 稔, 石橋大海

Summary

原発性胆汁性肝硬変 (PBC : primary biliary cirrhosis) では, ミトコンドリア抗原に対する自己免疫応答が主病因として想定されており, ミトコンドリア内膜に存在するピルビン酸脱水素酵素 E2 コンポーネント (PDC [pyruvate dehydrogenase complex]-E2 コンポーネント) の内側リポ酸結合ドメイン内に, B 細胞エピトープ, ヘルパー T 細胞エピトープ, 細胞障害性 T 細胞エピトープが同定されている。これに対し原発性硬化性胆管炎 (PSC : primary sclerosing cholangitis) での疾患特異的自己抗体は未だ明らかでない。PBC および PSC に認められる胆管周囲炎の典型的な病理像はお互い異なるものではあるが, 胆汁うっ滞の形成, 持続, 進展には, 自然免疫を含めて共通した因子の関与も示唆されている。

はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) と原発性硬化性胆管炎 (PSC) は代表的な後天性慢性進行性胆汁うっ滞疾患である。前者が中年以降の女性に好発し病理組織学的には小型胆管 (小葉間胆管ないし隔壁胆管) に対する慢性非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC : chronic non-suppurative destructive cholangitis) を特徴的所見とするのに対し, 後者は若年から中年男性に好発し, 炎症性大腸疾患 (IBD : inflammatory bowel disease), 特に潰瘍性大腸炎 (UC : ulcerative colitis) を高頻度に合併し, 肝内大型胆管および肝外胆管を中心とした胆管炎と, 胆管周囲の線維化, 胆管閉塞を特徴とする。PBC では疾患特異的な自己抗体である抗ミトコンドリア抗体 (AMA : antimitochondrial antibody) が 9 割以上の症例に出現しており, また主に CD4 および CD8 陽性 T リンパ球が変性・壊死した胆管を取り巻くように浸潤していることから, ミトコンドリア抗原に対する自己反応性 T 細胞による胆管を標的とした自己免疫反応が病因

として想定されている。

これに対し PSC では, UC の病因病態との共通性を示唆する血清マーカーとして, 核周囲型抗好中球細胞質抗体 (p-ANCA : perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) が陽性になるほか, 大腸上皮, 胆管細胞の両者を認識する自己抗体の存在が知られている。また抗核抗体, 抗平滑筋抗体が約半数の症例で陽性となるなど, 自己免疫反応も病因の 1 つであるとされるが, 疾患特異性がなく特徴的な胆管病変の形成機序を説明するまでには至っていない。

本項では, 胆管細胞を標的とした両疾患におけるそれぞれの炎症病態を, 最近の文献をもとに, 主に免疫学的側面から概説する。

1. PBC と免疫

1) ミトコンドリア抗原に対する液性～細胞性免疫応答

1987 年から 1988 年にかけて, Gershwin らによ

り AMA の対応抗原が 2-オキソ酸脱水素酵素複合体(2-OADC : 2-oxo-acid dehydrogenase complex) であることが同定された¹⁾。なかでも、ピルビン酸脱水素酵素 E2 コンポーネント (PDC-E2) に対する抗体が高頻度、高力値に検出されることから、PDC-E2 が AMA の主要な対応抗原と考えられている。560 個のアミノ酸からなる PDC-E2 は、外側リポ酸結合ドメインと内側リポ酸結合ドメイン、E1/E3 結合ドメイン、触媒/E2ドメインの4つのドメインにより構成されるが、AMA の抗体エピトープは外側および内側リポ酸結合ドメインのリポ酸を結合したリジン (K) を中心とした領域にマップされている。PBC 患者末梢 B リンパ球から樹立された抗 PDC-E2 モノクローナル抗体およびその免疫グロブリン遺伝子解析からも、B 細胞エピトープが PDC-E2 のリポ酸結合ドメイン周辺に存在すること、AMA は免疫グロブリン遺伝子可変領域に somatic hypermutation (体細胞超突然変異) とクラススイッチングを受けた抗体であることが明らかになっており²⁾、AMA 産生未熟 B リンパ球の、胚中心における抗原親和性の増強およびクローナルな増殖が PBC の病期を通じ持続していると考えられる。

これに対し胆管障害をもたらす PBC 特異的 T リンパ球を同定する試みから、Shimoda らは PBC 患者末梢血より、HLA (human leucocyte antigen : ヒト白血球抗原) DR53 (DRA1*0101/DRB4*0101) 拘束性に PDC-E2 163-176 ペプチド (GDLLAEIETDKATI) と反応する PDC-E2 特異的 CD4⁺T 細胞クローンを樹立した³⁾。その結果ヘルパー T (Th) 細胞エピトープも B リンパ球エピトープとオーバーラップして内側リポ酸結合ドメインに存在することが明らかとなった。さらに Kita らは PBC 患者末梢血より、HLA-A0201 拘束性に PDC-E2 159-167 ペプチド (KLSEGDLLA) と反応する PDC-E2 特異的 CD8⁺T 細胞クローンを樹立し、細胞障害性 T 細胞エピトープも上述の内側リポ酸結合ドメインに存在すると報告している⁴⁾。PDC-E2 反応性 CD4⁺T 細胞は PBC 患者の末梢単核球中で健常人に比し有意に増加しており、肝内浸潤リンパ球中にも高頻度で存在している。PDC-E2 特異的 CD8⁺T 細胞が *in vivo* で

胆管細胞を障害している直接的な証拠は未だないが、ミトコンドリア抗原に対する自己反応性 T / B リンパ球の活性化やクローナルな増殖が PBC の発症や病態形成に何らかの役割を果たしていることが強く示唆される。

2) 自己反応性リンパ球の活性化～細菌感染・分子擬態 (molecular mimicry) ならびに外来性化学物質による自己抗原の修飾 (図 1)

ミトコンドリア抗原に対するトレランスの破綻、すなわち自己ミトコンドリア抗原反応性リンパ球の活性化こそ PBC 発症の誘導原因であると考えられるが、そのメカニズムを説明する作業仮説が存在する。PDC-E2 を標的抗原とした場合の molecular mimicry (分子擬態) 説ならびに xenobiotics (生体異物) 説である。PBC 患者血清中の AMA が、大腸菌をはじめとした微生物のミトコンドリア蛋白と交差反応することが以前より報告されていた。Shimoda らは、前述の PDC-E2 ヘルパー T 細胞エピトープと分子相同性を有するペプチドの検索から、PDC-E2 163-176 ペプチド反応性 T リンパ球を活性化し得る大腸菌などの微生物由来のペプチドを多数同定した⁵⁾。これらの事実は慢性細菌感染症の原因となる微生物の菌体成分による CD4⁺T 細胞のプライミングが、PBC 発症の引き金になる可能性を示唆している。種を越えて保存されて存在する非自己蛋白質分子相同性ペプチドはこのような分子擬態をもたらすが、自己蛋白間の分子相同性ペプチドは自己抗原の拡がり (epitope spreading) をもたらすと考えられる。PDC-E2 163-176 反応性 T リンパ球は、2-OADC 中の PDC-E3 結合蛋白 (E3BP) や OGDC (2-oxo-glutarate dehydrogenase complex : 2-オキソグルタル酸脱水素酵素複合体)-E2 由来のペプチドとも反応するだけでなく、核膜蛋白の一種 gp210 由来ペプチドとも反応することが最近明らかになっており⁶⁾、分子擬態は異なった抗原を認識する自己反応性リンパ球の活性化を誘導するメカニズムとしても作動し得ると考えられる。

生体異物説とは、酵素学的に反応性の高い PDC-E2 リポ酸残基が外来性化学物質によって直接修飾

7. 原発性胆汁性肝硬変／原発性硬化性胆管炎

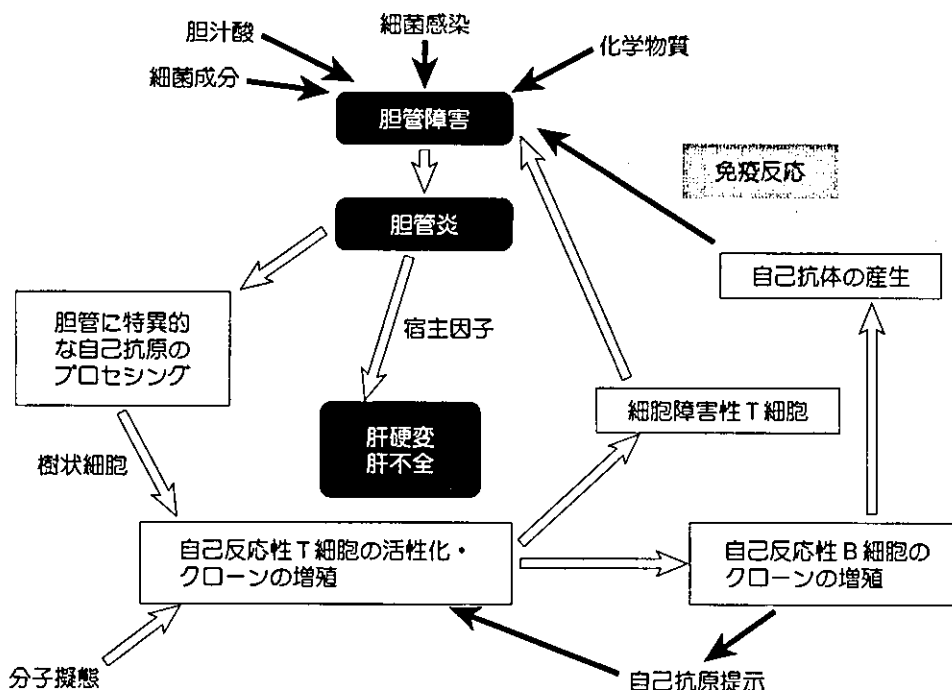


図1 原発性胆汁性肝硬変における胆管障害のメカニズム(仮説)

何らかの原因により胆管障害, 胆管炎が生じた際に, 障害胆管に特異的な自己抗原のプロセッシングや分子擬態による自己反応性Tリンパ球の活性化などが重なると, 胆管細胞に対して持続する自己免疫応答が成立すると推定される。

を受け免疫原性を増すことが, AMA 誘導の原因となるという説である。Long らは PDC-E2 リポ酸残基を数種類のハロゲン化物やメチルハロゲン化物で置換あるいは残基内修飾することで, AMA への反応性が顕著に増強することを報告した⁶⁾。さらに, lipoyl mimetope (リポ酸残基類似) 結合ウシ血清アルブミン (BSA) を雌ウサギに免疫することにより, PDC-E2/OGDC-E2/BCOAD (branched chain 2-oxo acid dehydrogenase complex: 分岐鎖 2-オキソ酸脱水素酵素複合体)-E2 と反応する抗体が誘導された⁷⁾。このことから胆汁とともに排泄された薬剤やその代謝産物が胆管上皮に吸収され, 2-OADC が化学修飾され免疫系に認識されるようになるという作業仮説を提唱している。

3) 炎症を持続させる抗原提示の場および自然免疫

プライミングを受けた PDC-E2 反応性 T 細胞および B 細胞のクローン維持と活性化には, 持続する抗原提示の場が必要である。前述のように PBC 患

者末梢 B リンパ球から樹立された抗 PDC-E2 モノクローナル抗体をコードする免疫グロブリン遺伝子可変領域は somatic hypermutation を有しており, 病期を通じ持続する抗原刺激と抗体親和性増強のダイナミズムの存在が示唆される。しかしながら小葉間胆管周囲門脈域あるいは肝門部リンパ節が自己抗原提示の場であることは未だ証明されていない。これに関して, 形質細胞様樹状細胞 (PDC: plasmacytoid dendritic cells) の interferon (IFN: インターフェロン)- α 産生を介した慢性的な活性化と, T 細胞への自己抗原提示が, T 細胞のプライミングを経て, 炎症局所での抗核抗体産生に関与するというループ発症の作業仮説は注目に値する⁸⁾。プライミングを受けた T 細胞 / B 細胞相互作用の結果, somatic hypermutation クラススイッチングを経た AMA と 2-OADC 免疫複合体は, DCs (dendritic cells: 樹状細胞) に取り込まれ DCs をさらに活性化させる。この結果, major histocompatibility complex (MHC: 主要組織適合性複合体遺伝子群) クラ

ス I (cross presentation) およびクラス II 分子を介した胆管炎局所での自己抗原ペプチドの提示が持続すると, Th1 優位の慢性自己免疫性胆管炎の場合および悪性サイクルが完成すると推定される。肝内小胆管に発現するカスパーゼ-3 のアポトーシスに際した活性化と, それに引き続く PDC-E2 の分解が, PBC における自己抗原ペプチドの供給に重要であるという報告もある⁹⁾。今後は, 胆管周囲門脈域でのミトコンドリア抗原提示を可能にする, PBC 特異的な胆管細胞障害機構の解明が必要であろう。

自己抗原に対するトレランスの破綻とその維持に, 自然免疫の重要性が示唆されている。腸管-胆管由来もしくは全身循環血由来の菌体成分リガンドが Toll-like receptor (TLR: Toll 様受容体) を介し, 炎症性サイトカインの遊離, Th1 優位の炎症環境を形成し, PBC の病態の形成と維持に関与しているという説である。Tsuneyama らは, TLR2 のリガンドであるリポタイコ酸陽性食食単球を PBC の障害胆管周囲に検出している¹⁰⁾。また, Jones らはウシ PDC と, TLR9 のリガンドである CpG DNA 含有オリゴヌクレオチドを SJL/J マウスに同時に免疫することで, 脾臓由来マウス T 細胞の, 自己 PDC に対する Th1 応答と胆管炎の誘導を報告している¹¹⁾。

TLR は抗原提示細胞・単球・リンパ球のみならず, 胆管・胆管周囲筋線維芽細胞でも発現することが推定されており, 後者における TLR の刺激は IL-8, RANTES, ICAM, VCAM などのケモカイン-接着因子の産生亢進にもつながっている。菌体脂質, 糖脂質抗原の提示による NKT (natural killer T) 細胞を介した類上皮肉芽腫形成の可能性も報告されており¹²⁾, PBC 門脈域を特徴付ける炎症細胞浸潤と CNSDC の形成, 引き続く門脈域の線維性拡大の形成には, 自然免疫 / 獲得免疫間の相互作用が必要だと思われる。さらに自然免疫の過剰応答は, 予後不良 PBC 群の形成に病態進行因子として関与している可能性があるとして筆者らは推定している。

4) PBC の病態進行

厚生労働省特定疾患「難治性の肝疾患に関する研究」班による多施設共同 PBC 長期予後解析の結果で

は, 無症候性 PBC (a-PBC) が皮膚掻痒感あるいは T-Bil (総ビリルビン値) 2 mg/dL 以上の黄疸を伴う症候性 PBC (s2-PBC) へと進展する頻度は, 平均観察期間 63.6 カ月で 8.1% であったと報告されており, PBC の大多数は非進行で予後良好であった¹³⁾。このことから, 早期に s2-PBC に進展し肝不全にいたる予後不良群の抽出を可能にする分子マーカーあるいは遺伝的背景などの検討が必要と考えられる。先天性肝内末梢胆管無形成症候群 (Alagille [アラジュール] 症候群) の長期予後を解析した Emerick らは, 胆道シンチグラフィで評価された初診時の intrahepatic bile duct paucity (肝内胆管消失) の重症度と観察期間中の肝移植施行率の間に相関を認めなかった¹⁴⁾。先天性・後天性を問わず肝内胆管消失型肝硬変において, 胆管炎の持続あるいは胆管消失の程度とは異なる作用で, 肝不全への進行を規定する因子の存在も示唆されよう。

2. PSC と免疫

PBC におけるミトコンドリア抗原に相当する PSC 特異的自己抗原は未だ明らかでないが, 自己抗体の存在, 疾患感受性と HLA あるいは肝内 T 細胞の集積など, 自己免疫疾患としての側面から研究されている (表 1)。同時に疾患の自然経過や, typical (定型) PSC と異なる病態を呈する症例群の報告をもとにした疾患概念の再評価も進行中である。

1) PSC における液性免疫

高 γ グロブリン血症と高 IgM (immunoglobulin M: 免疫グロブリン M) 血症の存在とともに, 様々な自己抗体が PSC で出現する。抗核抗体, 抗平滑筋抗体の陽性例は, 自己免疫性肝炎 (AIH: autoimmune hepatitis) からの移行症例, 合併例 (AIH/PSC オーバーラップ症候群) である可能性も否定できない。Abdo らは, 平均観察期間 4.6 年後に免疫抑制剤に抵抗性となり, ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography: 内視鏡的逆行性胆道膵管造影) により PSC と診断されるに至った成人 AIH 6 症例を報告している¹⁵⁾。従来 p-ANCA と呼ば

表 1 原発性硬化性胆管炎における組織障害の要因

液性免疫	血中免疫複合体の増加 免疫グロブリンの上昇 臓器非特異的自己抗体の出現(低力値) 抗好中球抗体の出現(高力値)
細胞性免疫	末梢血 CD8 陽性 T 細胞の減少 肝門脈域における T 細胞, NK 細胞の浸潤 活性化 T 細胞, メモリー T 細胞の増加 T 細胞レパートア (Vβ3) の制限 胆管上皮細胞における HLA-DR の異常発現 胆管上皮細胞における Costimulatory molecule/HLA-DR の共発現 循環および組織接着因子の増加
免疫エフェクター機能	肝臓におけるサイトカイン発現の亢進
遺伝的要因	HLA

原発性硬化性胆管炎における組織障害の要因としては、液性免疫、細胞性免疫、免疫エフェクター機能の異常とともに遺伝的要因が考えられているが、特定の要因は明らかではなく、現在ではこれら要因の複合によると考えられている。

れていた自己抗体は UC, PSC, および AIH に認められるが、近年その染色パターンから p-ANNA (anti-neutrophil nuclear antibody: 抗好中球核抗体) との改名が提唱されている。Terjung らはその対応抗原を bacterial permeability increasing protein (BPIP) でなく、好中球 / 骨髄球系細胞に発現する 50kDa の核膜蛋白であると同定した¹⁶⁾。p-ANNA は PSC の 65 ~ 87% に認められるが、病態を反映する予後因子である証拠は少ない。抗大腸・胆管上皮抗体は分子量 40kDa のトロポミオシンに反応するが、UC と PSC に共通したエピトープを認識すると報告されている¹⁷⁾。Xu らは最近 PSC 患者 30 例中 19 例の血清中に、ヒト胆管上皮細胞 (BEC: biliary epithelial cell) 由来 40kDa 抗原に対する抗体を検出し、抗体の添加により BEC 由来の IL-6 遊離と CD44 の発現が *in vitro* で亢進すると報告した¹⁸⁾。HLA-DRB1*0301 もしくは DR2 陽性の患者で抗体陽性率が高く、直接細胞障害を示さない抗胆管細胞抗体による炎症起因性液性因子の遊離と接着分子の発現が、PSC の進行と胆管周囲病変の進展に寄与している可能性も推測される。

2) PSC における免疫遺伝学

PSC 発症の遺伝的背景として以前より HLAB8 ならびに DR3 との関連が指摘されてきた。このハプロタイプは AIH, 1 型糖尿病, 重症筋無力症および甲状腺中毒症など他の自己免疫疾患にも関連している。近年、6p21 染色体上で上記 HLA の間に位置し、MHC class I chain-related gene family (MIC) に属する MICA および MICB 遺伝子多型も考慮した B8-DR3 ハプロタイプのうち、B8-MICA5.1MI-CB24-DR3 ハプロタイプの頻度が、正常対照群に比し PSC 患者群で有意に上昇していることが報告された (49% vs 18%; OR = 4.5; $P < 1 \times 10^{-7}$)¹⁹⁾。同染色体領域に存在する未知の遺伝子のマーカーとして、同ハプロタイプの頻度が上昇しているか、もしくは複数の HLA 遺伝子が共同で PSC 感受性を決定している可能性が示唆されている。

3) PSC における細胞性免疫

PSC 患者の末梢血では、CD8⁺T 細胞が減少し、CD4/CD8 比は上昇するとの報告がある²⁰⁾。また、門脈域浸潤炎症細胞は PBC, AIH と同様に単核球 / T 細胞優位であり、CD4⁺T 細胞中心の分布を示し

ているとされる。しかしこれらと相反する報告もあり、PSCにおける末梢血および門脈域のT細胞分布に関して未だ一定の見解は得られていない。Broomeらは、肝内T細胞におけるT細胞レセプターV遺伝子の再構成パターンを検討し、PSC特異的なV β 3陽性T細胞レパートアの頻度増加を明らかにした²⁴⁾。総胆管周囲に局在するT細胞集団の存在が提唱されているが、PSC特異的自己抗原により、これらレパートアの選択とクローナル増殖が生じている可能性も示唆されている。

4) PSCにおける細菌感染と自然免疫

腸管病変に伴う門脈菌血症や、障害腸上皮より吸収される菌体成分、毒性物質を介した胆管障害がPSCの発症誘因になるという説がある。小腸ブラインドループ作成によりラット腸管内細菌増殖をもたらすとヒトPSCに類似し、不規則に肥厚、蛇行した肝外胆管像を呈する、線維化を伴った門脈域の炎症が誘導される²⁵⁾。また大腸菌由来炎症起因性ペプチドのひとつであるN-formyl L-methionine L-leucine L-tyrosine (fMLT: N-フォルミル L-メチオニン L-ロイシン L-チロシン)を酢酸誘導化学腸炎を有するマウスに経腸的に投与すると、肝内胆管周囲へのマクロファージ、好中球の集簇とそれに引き続くT細胞の浸潤が引き起こされ、small-duct PSC(肝内小胆管型PSC)に類似した病変が生ずると報告されている²⁶⁾。しかしながら臨床的には、炎症性腸疾患の重症度とPSCの合併頻度に相関はなく、UCを合併しない症例、あるいはPSCがUCの発症に先行している例も見受けられることから、障害腸上皮より吸収される菌体成分、毒性物質がPSC発症の直接的な原因である可能性は少ない。むしろ肝内外胆管周囲における自然免疫系の過剰応答が、PSCの成因である可能性は否定できない。病因上この点においてPBCとの接点があるものと筆者らは推測している。

5) small-duct PSCとatypical PSC～PSCの疾患概念

Lazaridisらによる最新のPSC診断基準は、多発

性の狭窄、硬化像を特徴とする胆管像の存在を重視するものであり、臨床症状および生化学所見は補足的なものとなっている²⁴⁾。さらに、肝病理所見は、2次性硬化性胆管炎の除外診断やステージ分類が主目的で、必ずしも全例に病理検査を施行する必要はないとされている。しかしながら、small-duct PSCと命名される、正常胆管造影像を呈しながらも胆汁うっ滞による臨床症状および生化学所見と、PSCに特異的な組織学的小葉間胆管-細胆管障害像(pericholangitis)を有する炎症性腸疾患患者群の存在が報告され、病態の進行を考える上で注目されている。Anguloらは、全PSC患者の5.8%を占める18例のsmall-duct PSC症例の長期予後を解析した²⁵⁾。このうち生化学検査の悪化のため経過観察中に胆管造影を施行した5症例中3例が典型的PSCへと進行したが、大多数の症例の進行は緩徐であり、50%生存期間は典型的PSCに比し有意に良好であり(29.5年 vs 17年)、肝胆道系悪性腫瘍の発生を認めなかった。small-duct PSCは典型的PSCの病初期像である可能性も示唆されている。

我が国のPSC症例の解析によると、40歳以上の症例では抗核抗体の陽性率と膵炎の合併率が高く、逆に炎症性腸疾患の合併が少なく、また、罹患胆管も半数近くが肝内胆管、もしくは肝外胆管に限局していた²⁶⁾。この中で、膵管狭細型慢性膵炎の合併が多く黄疸で発症するが、一時的なドレナージや副腎皮質ステロイド薬などの投与により症状、画像ともに軽快する症例があり、中沢らはこれらをatypical PSC(非定型PSC)として報告している²⁷⁾。膵管炎に伴う硬化性胆管炎は、しかしながら自己免疫性膵炎の胆管病変を捉えているに過ぎない可能性もあり、自己免疫性膵炎に特異的な血中IgG4ならびにIgG4クラス免疫複合体の測定による病態の鑑別が必要だと思われる。

おわりに

PBCとPSCの病因、病態について免疫学的側面から国内外の研究の進展を概説した。PBCにおいては、進行例の病態記述を可能にする分子免疫学、分

子生物学的研究が、逆にPSCにおいては疾患特異的
自己抗原の同定をはじめとした免疫学的病因の研究
が今後必要であろう。

キーワード

2-オキソ酸脱水素酵素複合体 (2-OADC)

ミトコンドリア内膜に存在するピルビン酸脱水素
酵素複合体 (PDC), 2-オキソグルタル酸脱水素酵
素 (OGDC), 分枝鎖 2-オキソ酸脱水素酵素複合体
(BCOADC) の3種類の酵素複合体からなるコンプ
レックス。それぞれ解糖系, TCA サイクル (tricar-
boxylic acid: トリカルボン酸回路), 分枝鎖アミノ
酸代謝に関係した酵素複合体である。E1, E2, E3
コンポーネントと E3 結合蛋白 (E3BP) から構成さ
れる分子量数百万の酵素複合体 PDC が, さらに
OGDC, BCOADC と介し 2-OADC として巨大な
酵素複合体を形成している。

核周囲型抗好中球細胞質抗体 (p-ANCA)

蛍光抗体法にて, 好中球細胞質辺縁に染色性を認
める自己抗体。PSC および UC で検出される染色性
と, Wegener (ウェゲナー) 肉芽腫症でみられる染色
性とは異なるとされる。対応抗原として, cathep-
sin G (カテプシン G), chymo-trypsin-like protease
(キモトリプシン様プロテアーゼ), bacterial/per-
meability increasing protein (BPI: バクテリア/
パーミアビリティインクリージングプロテイン) が
提唱されていたが, Terjung らは近年, 細胞質辺縁
でなく核辺縁/核膜に存在する分子量 50kDa の蛋
白質が対応抗原であると報告している。

参考文献

- Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A, et al : Identification and specificity of a cDNA encoding the 70kd mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 138 : 3525-3531, 1987
- Fukushima N, Ikematsu H, Nakamura M, et al : Nucleotide variations amongst VH genes of AMA-producing B cell clones in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmunity* 14 : 247-257, 2000
- Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, et al : HLA DRB4 0101-restricted immunodominant T cell autoepitope of pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis : evidence of molecular mimicry in human autoimmune disease. *J Exp Med* 181 : 1835-1845, 1995
- Kita H, Lian Z-X, Van de Water J, et al : Identification of HLA-A2-restricted CD8 + cytotoxic T cell responses in primary biliary cirrhosis : T cell activation is augmented by immune complexes cross-presented by dendritic cells. *J Exp Med* 195 : 113-123, 2002
- Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, et al : Molecular mimicry of mitochondrial and nuclear autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 124 : 1915-1925, 2003
- Long SA, Quan C, Van de Water J, et al : Immunoreactivity of organic mimetopes of the E2 component of pyruvate dehydrogenase : connecting xenobiotics with primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 167 : 2956-2968, 2001
- Leung PS, Quan C, Park O, et al : Immunization with a xenobiotics 6-bromohexanoate bovine serum albumin conjugate induces antimitochondrial antibodies. *J Immunol* 170 : 5326-5332, 2003
- Hardin J A : Directing autoimmunity to nucleoprotein particles : the impact of dendritic cells and interferon α in lupus. *J Exp Med* 197 : 681-685, 2003
- Matsumura S, Van de Water J, Kita H, et al : Contribution to antimitochondrial antibody production : cleavage of pyruvate dehydrogenase complex-E2 by apoptosis-related proteases. *Hepatology* 35 : 14-22, 2002
- Tsuneyama K, Harada K, Kono N, et al : Scavenger cells with gram-positive bacterial lipoteichoic acid infiltrate around the damaged interlobular bile ducts of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 35 : 156-163, 2001
- Jones DEJ, Palmer JM, Burt AD, et al : Bacterial DNA as an adjuvant for the breakdown of immune self-tolerance to pyruvate dehydrogenase complex. *Hepatology* 36 : 679-686, 2002
- Kita H, Naidenko OV, Kronenberg M, et al : Quantification and phenotypic analysis of natural killer T cells in primary biliary cirrhosis using a human CD1d tetramer. *Gastroenterology* 123 : 1031-1043, 2002
- 仲野俊成, 廣原淳子, 有田清三郎 : 原発性胆汁性肝硬変の予後(2)日本における長期予後の推移と病期進展の要因。臨床消化器内科 18 : 601-608, 2003
- Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et al : Features of Alagille syndrome in 92 patients : frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 29 : 822-829, 1999
- Abdo AA, Bain VG, Kichian K, et al : Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis : a sequential syndrome. *Hepatology* 36 : 1393-1399, 2002

- 16) Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, et al : "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology* 119 : 310-322, 2000
- 17) Das KM, Vecchi M, Sakamaki S : A shared and unique epitope (s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 98 : 464-469, 1990
- 18) Xu B, Broome U, Ericzon B-G, et al : High frequency of autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis that bind biliary epithelial cells and induce expression of CD44 and production of interleukin 6. *Gut* 51 : 120-127, 2002
- 19) Wiencke K, Spurkland A, Schrupf E, et al : Primary sclerosing cholangitis is associated to an extended B8-DR3 haplotype including particular MICA and MICB alleles. *Hepatology* 34 : 625-630, 2001
- 21) Whiteside TL, Lasky S, Si L, et al : Immunologic analysis of mononuclear cells in liver tissues and blood of patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 5 : 468-474, 1985
- 21) Broom U, Gruneward J, Scheynius A, et al : Preferential V beta3 usage by hepatic T lymphocytes in patient with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 26 : 527-534, 1997
- 22) Lichtman SN, Sartor RB, Keku J, et al : Hepatic inflammation in rats with experimental small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 98 : 414-423, 1990
- 23) Yamada S, Ishii M, Liang LS, et al : Small duct cholangitis induced by N-formyl L-methionine L-leucine L-tyrosine in rats. *J Gastroenterol* 29 : 631-636, 1994
- 24) Lazaridis KN, Wiesner RH, Porayko MK, et al : Primary sclerosing cholangitis. "Schiff's Disease of the Liver" (Schiff ER, et al, ed) 8th ed, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999, p.649-669
- 25) Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD : Small-duct primary sclerosing cholangitis : a long-term follow-up study. *Hepatology* 35 : 1494-1500, 2002
- 26) Takikawa H, Manabe T : Primary sclerosing cholangitis in Japan - analysis of 192 cases. *J Gastroenterol* 32 : 134-137, 1997
- 27) Nakazawa T, Ohara H, Yamada T, et al : Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 48 : 621-626, 2001

のケモカイン、およびサイトカインネットワークによるものと考えられるが、それらケモカイン、サイトカインの発現は逆に接着分子を介した細胞内シグナルの影響を受け、炎症の動的なサークルが形成されている。今後、抗炎症の標的として接着分子の機能阻害を起こす抗接着分子薬が各種炎症疾患の治療薬として有望視されており、近い将来に臨床応用される可能性が高い。

(山内 広平)

- ⑫ ペプチド抗原のアミノ酸残基のうち、TCRと相互作用する残基を置換すると免疫応答を質的に修飾することができる。
- ⑬ ペプチドワクチンは自由に構造修飾できるメリットがあるが、HLAの多型性を考慮しなければならないデメリットがある。
- ⑭ CDI分子は糖脂質抗原の抗原提示分子である。
- ⑮ CDIには多型性がないので、ワクチンのデザインには有利である。

8) 免疫遺伝学

要点

- ① アレルギー性疾患は複数の遺伝要因に支配される多因子疾患である。
- ② 免疫応答の個体差のうち、抗原特異的なものを支配しているのはHLAである。
- ③ 抗原に特異的でない個体差はさまざまな遺伝子(ゲノム構造)により支配されている。
- ④ ゲノムサイエンスの進歩によりそのような個体差の分子基盤は今後急速に明らかになっていくであろう。
- ⑤ HLAは抗原提示細胞の内部にシグナルを伝達する分子としても機能している。
- ⑥ DR/DQ/DPは異なるMAPキナーゼを介して異なる刺激を入れている。
- ⑦ したがって異なる抗原提示分子は抗原提示細胞に異なる応答を誘導し、Th1/Th2分化に影響を与えている。
- ⑧ 遺伝要因のほかにも生直後に形成されるような素因も重要である。
- ⑨ インスリン自己免疫症候群は遺伝要因と環境要因の相互作用による疾患感受性形成のわかりやすいモデルである。
- ⑩ 遺伝的なハイリスクグループに対して環境要因の側をコントロールするアプローチは予防医学的に有効である。
- ⑪ ペプチド抗原のアミノ酸残基のうち、HLAと相互作用する残基を置換すると免疫応答を量的に修飾することができる。

a) アレルギーと遺伝

免疫応答に個体差が生じるメカニズムを遺伝学的に明らかにしようとする学問を免疫遺伝学という。アレルギーは遺伝するか? という質問にはしばしば遭遇する。これに対する最も適正な回答は「ある程度遺伝する」というものであろう。約7,000組の双生児を対象に行われた調査によると、双生児の片方がアトピー性疾患を有する場合にもう一方もアトピー性疾患を有する確率は、二卵性双生児(遺伝的に同一でない)では約30%であるのに対して、一卵性双生児(遺伝的に同一)では約60%である。これは有意に高い数字であるが、100%でないことは、遺伝要因が発症を完全に規定しているわけではないことを意味している。糖尿病、高血圧など多くの疾患は環境要因と遺伝要因の両方に規定された中間に位置する。スギ花粉症などもまた例外ではない。実は同胞の危険率(λ_s :ある集団における患者の同胞の罹患率をその集団の罹患率で割った数字)は他の多因子疾患と比較してみても、免疫関連疾患ではとりたてて高い数字になるわけではない。IDDMの λ_s は15ほどであるが、RAでは2~8、気管支喘息にいたっては2前後である。これにはおそらく、BCRとTCR(T細胞レセプター)の遺伝子再構成がランダムな事象であることが大きく貢献しているものと思われる。実際、一卵性双生児で、片方が病気で片方が健康というペアを調べると、多発性硬化症や気管支喘息ではTCRのgene

usage がかなり異なっていることが知られている。

たとえば、スギ花粉症を発症するためには、アレルゲン刺激によって肥満細胞からヒスタミンなどの血管拡張物質が遊離されなければならない。そのためには肥満細胞上の $Fc\epsilon$ レセプターにアレルゲン特異的な IgE クラスの抗体が結合していなければならない。特異的 IgE の産生は、B 細胞が II 型ヘルパー T 細胞 (Th 2) 由来のインターロイキン (IL-4 や IL-13) によって刺激されることによって可能となる。このためには抗原提示細胞 (マクロファージや樹状細胞など) によって処理されたアレルゲンがヘルパー T 細胞によって認識されなければならない。これらのどの過程に遺伝的に規定された (遺伝子で決まる) 個体差があっても、それはスギ花粉症の遺伝要因として働き得る。

b) 抗原特異的免疫応答性の遺伝子支配

遺伝要因として古くから研究対象とされてきたのは MHC である。ヒトでは HLA (human leukocyte histocompatibility antigen) がこれに相当する。T 細胞は抗原分子と TCR を直接結合して抗原認識することはなく、プロテアー

ゼによって分解されたオリゴペプチド抗原と HLA 分子の結合によって形成された複合体と結合することによって抗原を認識する。その様子を図 I-27 に示した。HLA はその分子の先端部分に溝状の構造を有しており、その中に抗原ペプチド断片が収容される。ホットドッグにたとえると、ちょうど HLA がパンで、ペプチドがソーセージのような構造になっている。ここで重要な点は HLA の多型性は溝の内部に集中しているということである。すなわち、異なる型の HLA 分子は溝の物理化学的性質 (電荷の位置、疎水性、表面の形など) が異なっている。このために異なる型の HLA は異なる抗原ペプチドを結合して T 細胞に提示するのである。これによって、「T 細胞に抗原提示されやすいペプチドの種類」に個体差が生じる。これをより簡明に図示したのが図 I-28 である。これは古くから免疫応答遺伝子現象として知られてきた。アレルゲンに対する応答性と特定の HLA 対立遺伝子との相関はそのよい例であり、*Amb a 5* や *Amb t 5* に対する高応答性と DR2 の相関などはよく知られている。

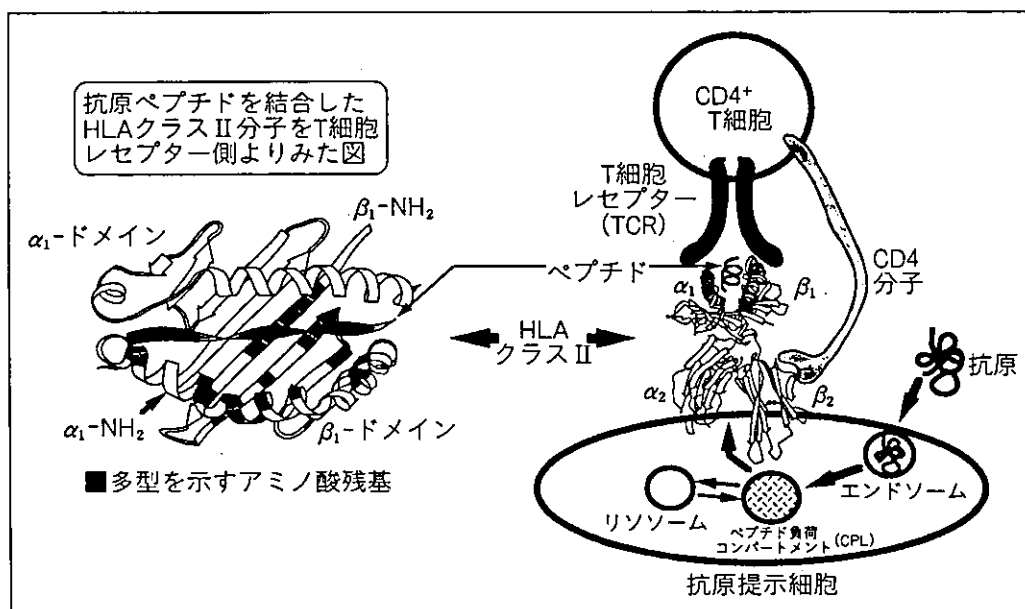


図 I-27. HLA クラス II 分子による CD 4 T 細胞への抗原ペプチドの提示

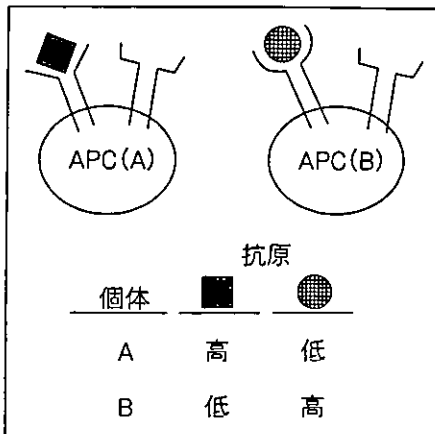


図 I-28. HLA の個体差は免疫応答性の個体差である一つのクラス II 遺伝子座に着目すれば AさんとBさんの抗原提示細胞 (APC) は母親由来と父親由来の遺伝子を共優性に発現している。その抗原ペプチド収容溝とペプチドの構造の対応を模式化した。抗原■と●に対する T細胞応答性 (高または低) は AさんとBさんとは正反対になる。

c) 抗原非特異的免疫応答性の遺伝子支配

それでは血清総 IgE レベルは、一個体が持つ限られた数の MHC クラス II 遺伝子の無数のアレルゲンに対する Ir-gene としての機能の総和であろうか。以下の理由から答えは否である。

- 1) 他の Ig アイソタイプのレベルが同じでも、総 IgE レベルには大きな個体差が存在する。
- 2) 抗原特異的抗体価に着目した場合、高 IgE かつ低 IgG、あるいはその逆の個体が多く見られる。

抗原特異的な IgE 応答の個体差を説明する際に、最もわかりやすく広く受け入れられてきた考え方は以下のようなものであった。1) 特定の抗原に対して応答するかしないかの個体差は HLA により支配される。2) この“抗原特異性”を決定する HLA を縦系とすれば、横系とも呼ぶべき“アトピー素因決定遺伝子”があり、IgE へのクラススイッチの起こりやすさを支配

している。3) 縦系と横系が (+) の場合、その抗原に対する IgE 応答が起こる。

非自己に対する免疫応答がすべて合目的でないことはヘルパー T細胞 (Th) の亜集団が知られるようになってから、かなり明確になってきた。すなわち細胞内寄生細菌に対しては IL-2 や IFN- γ を産生して主に細胞性免疫に関与する I 型ヘルパー T細胞 (Th1) が圧倒的に有利であり、寄生虫 (特に線虫類) に対しては IL-4 や IL-6 を産生して主に液性免疫に関与する II 型ヘルパー T細胞 (Th2) が有利であるといったように応答の“質”が生体防御における価値をかなり左右している。IgE へのクラススイッチの起こりやすさを含めて“アトピー素因”を支配する非 MHC 遺伝子に関しては数多くの研究がある。実際、抗スギ花粉 IgE 抗体価 (アレルギーを誘発する) が低いにもかかわらず、抗スギ花粉 IgG 抗体価 (アレルギーは誘発しない) は高いというヒトはよく見られ、このような個体差は HLA のみでは完全には説明できない。HLA 以外の遺伝要因として、1) Fc ϵ レセプターの個体差、2) サイトカイン遺伝子の個体差、3) サイトカイン受容体遺伝子の個体差 (= サイトカインに対する感受性の個体差)、4) それらのプロモーター領域の個体差、5) 気管支平滑筋の感受性の個体差などが提唱されている。将来的には、ゲノムサイエンスの進歩に伴い、SNPs (single nucleotide polymorphism) などを手がかりとし、複数の多型マーカーを検索することによって、その個体のアレルギー疾患に対するリスクをスコア化することも夢ではなからう。詳細は p. 647 を参照されたい。

d) HLA は免疫応答の「質」を支配できるか?

われわれは、ヒト T細胞クローンの解析から、DRB1 拘束性のクローンは Th1 寄りのフェノタイプを示し、DQ, DP 拘束性のクローンは Th2 寄りのフェノタイプを示す傾向にあることを観察していた。そこで、われわれは抗

原ペプチドがDR/DQ/DPのどの分子によって提示されるかによってもTh1/Th2への分化が左右されるのではないかという作業仮説のもと研究を進め、以下の結論を得た。

(1) HLA-ペプチド-TCR相互作用が起これると、TCRのみならずHLAからもシグナルが伝達されて抗原提示細胞が活性化される。その際、DRを介したシグナル伝達はMAPK familyのErk/p38の活性化を介して炎症性モノカインであるIL-1 β やTNF α の産生をより強く誘導し、逆に、DQ/DPを介したシグナル伝達はp38のみの活性化を介して抗炎症性モノカインであるIL-10の産生をより強く誘導する傾向がある(図I-29)。

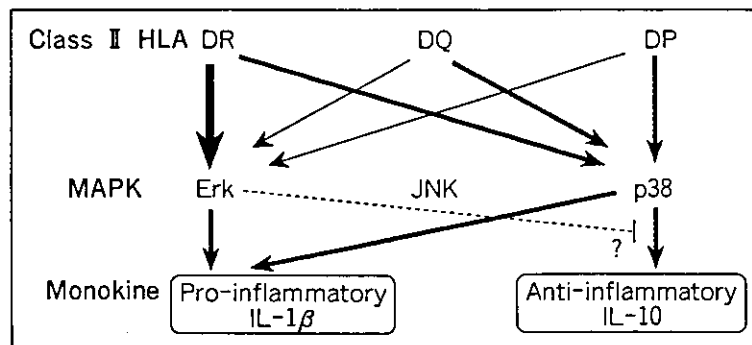
(2) ランダムペプチド、ダニ粗抗原およびPPD特異的なヒトT細胞株を樹立し、DR拘束性、DQ拘束性、DP拘束性のT細胞株のリンホカイン産生パターンを調べたところ、完全に区別することはできないが、DR拘束性T細胞はTh1寄り、DQ/DP拘束性T細胞はTh2寄りのphenotypeを示す傾向があった。すなわち、PBMCレベルでのpolyclonalな反応にも同様な傾向があることが確認された。

クラスII HLA分子にITAMモチーフは存在しないので、会合している分子を介して刺激が入っていると考えるのが妥当であろう。実は、transmembrane domainからcytoplasmic

domainにかけてのアミノ酸配列にはHLA-DR, -DQ, -DPごとに特徴がある。TCRやBCR complexの形成には膜近傍のchargeと疎水性が重要であることから考えれば、DR, DQ, DPは異なる分子と会合(あるいは異なる親和性で会合)することによって、抗原提示細胞内に異なる刺激をいれているのかもしれない。もしそうであるならば、HLAの多様性(DR, DQ, DPといった)は結合ペプチドの多様性を増やしているだけでなく、一個体が活性化できる免疫応答の多様性を増やしていることができる。これこそが、MHCが多重遺伝子族として進化した合目的性であるのかもしれない。また、対立遺伝子産物間にも差が認められることから、HLAの多型性(個体差)は従来理解されていたIr-geneとして免疫応答の量的形質を支配しているのみならず、APC内へのシグナル伝達を介して、T細胞応答の質の支配にも貢献している可能性を示唆している。

e) 「素因」の複雑さ

遺伝要因のほかに、「素因」も近縁の用語として頻用されているが、両者は決して同義ではない。アレルギーを例にとると、「アレルギー素因」は生直後に、遺伝要因と環境要因の相互作用によって後天的にも形成される可能性があるという点が重要である。T細胞分化がTh1寄りに



図I-29. クラスII HLA分子を介したMAPKの活性化 DRからの刺激はErkを活性化し、その結果炎症性モノカインが産生される。p38の活性化はDR/DQ/DPいずれからの刺激でも起こり、抑制剤の結果から炎症性モノカイン、抗炎症性モノカインいずれの産生にも関与している。ただし、MAPKカスケードを修飾し得る他の要素は図示していない。

傾くか Th2 寄りに傾くかは、それぞれ IL-12 や IL-4 をはじめとするサイトカイン環境で決定されると考えられているが、生後さまざまな抗原に初めて遭遇する際に、生体がどのようなサイトカインの微小環境を形成していたかが、その抗原に対する応答パターンを決定するうえで重要な因子の一つであろうことが想像できる。つまり、Th2 反応はさらに別の抗原に対する反応を、あたかもアジュバント効果のごとく Th2 寄りにシフトさせるという考え方である。実際、百日咳の予防接種とその後のアレルギー疾患の発症を関連づける観察もあるが、コンセンサスは得られていない。食品や医薬（特に抗生物質）も含めた広義の環境因子がこのような観点から検討されるべきであろう。

f) 免疫遺伝学と分子予防医学

われわれは、遺伝要因、環境要因ともに比較的単純な疾患をモデルとしてとりあげ、その相互作用のメカニズムを解析してきた。その一例としてわれわれが解析したインスリン自己免疫症候群 (insulin autoimmune syndrome; IAS) を紹介する。IAS は、インスリンに対する自己免疫現象であり、低血糖発作を主徴とする。患者の 90%以上が HLA-DRB1*0406 陽性であること (健康人では 5%)、患者の半数はメルカゾールなどの還元剤投与中に発症することが特徴である。そこで、HLA-DR4 分子を大量に精製して結合している自己ペプチドを溶出し、その構造モチーフを決定したところ、FxxLxQ のようなモチーフを有するペプチドが HLA-DRB1*0406 分子と高親和性に結合することが明らかとなった。このモチーフに完全にフィットする配列がインスリン α 鎖中に存在し (図 I-30)、実際、その合成ペプチドは HLA-DRB1*0406 と高親和性に結合した。

興味深いことに、インスリン分子中に存在する 3 カ所の S-S 結合のために、このペプチドは生理的条件下では直鎖ペプチドとしては存在し得ない (図 I-30)。つまり免疫学的には非自己である。しかし、メルカゾール投与などの環境

要因で強制的に還元されると、初めて HLA-DRB1*0406 分子と結合し、抗原提示されて自己免疫のサイクルが回り始める。すなわち広義の cryptic self であることが明らかとなった。これは遺伝要因と環境要因の相互作用で自己免疫病が発症する分子機構を示した初めての例となった。

IAS に関するこの一連の成果は、HLA-DRB1*0406 という遺伝要因を有する個体 (日本人集団の 5%) には、還元剤を投与しない、または副作用としての IAS を慎重にモニターしながら投与するという一方で、病気の発症を予防できることを意味している。同様の発想で、米国では I 型糖尿病に対して、経口ワクチンを用いた予防医学的アプローチが試みられている。ここで対象となるのは近親に I 型糖尿病の患者がおり、しかも I 型糖尿病の遺伝要因である HLA-DR4 を有する健康人である。経口免疫寛容を期待して、インスリン分子を継続的に経口投与し、耐糖能を追跡調査したところ、「予防効果あり」という結論が得られた。この例に見られるように、多因子疾患においては、特定の遺伝要因を有する集団に対して環境要因の側からアプローチすることが、非常に効率的であり、予防医学的に重要であるということが出来る。アレルギーにおいては遺伝要因がより複雑であるが、将来的にはこのようなアプローチが重要になるであろう。

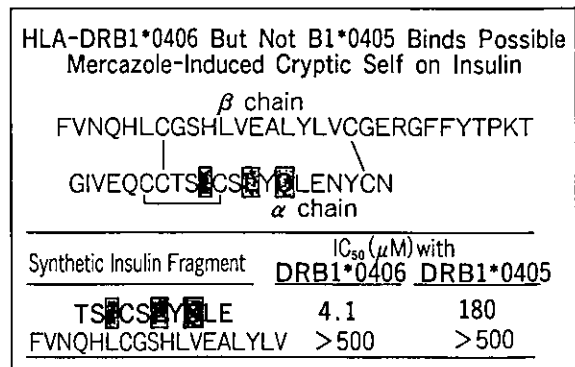


図 I-30. インスリン α 鎖中存在する DRB1*0406 結合モチーフ

g) ワクチン

抗原をワクチンとして用いる場合、その抗原をさまざまに修飾して用いることが以前から試みられてきた。ペプチドワクチンはその構造を合成の過程で自由に変えることができるので、そのような視点からも有利である。ここで重要な点は、ペプチドの構造を変えると、T細胞の応答を量的にも質的にも変えることができるという点である。

ペプチドがHLAの溝の中に収容されている様子をペプチドの長軸方向から眺めたのが図I-31である。ペプチドは1アミノ酸残基進むごとに左巻きに130度回転する構造をとっているため、残基の位置によって、その側鎖がHLAとのみ相互作用したり(図I-31の例では第一残基の側鎖)、TCRとのみ相互作用したりする。一般的にいて、HLAとのみ相互作用する残基を他のアミノ酸残基に置換すると、免疫応答を量的に変えることができる。図I-32にその例を示した。ここではBCGaペプチドの第一アンカー(図I-31の第一残基に相当)を置換

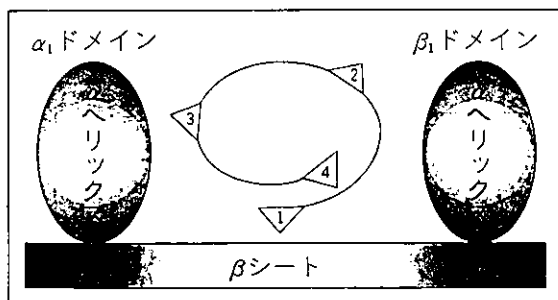


図 I-31. 抗原ペプチド N 末端側より 4 残基の側鎖の位置

すると、特定の HLA の型では応答を増強できることを示している。第一アンカーは HLA 側に形成されている疎水性のポケットと疎水性相互作用でもって結合エネルギーを作り出しているが、このポケットが大きい場合(図 I-32 では DRβ 鎖の第 86 残基が Gly の場合)、ペプチド側のより大きい側鎖(図 I-32 の例では Trp)と強力に結合できるからである。

かたや、TCR とのみ相互作用する残基を他のアミノ酸残基に置換すると、免疫応答を質的に変えることができる。図 I-33 にその例を示した。ここでは図 I-32 で置換した残基のとなりの残基(図 I-31 の第二残基に相当)を置換すると、増殖反応は同じレベルのまま、IFN-γ の産生が大幅に増えていることを示している。すなわち、ペプチド抗原の構造を修飾することによって、特定の T 細胞クローンの応答をより Th1 側に偏らせることも可能である。

このようなメリットを有するペプチドワクチンは、腫瘍免疫、感染免疫、自己免疫、アレルギーなどの予防・治療において脚光を浴びているが、デメリットもある。その最大のものは、HLA の多型性が大きいため、「個人個人にとっての主要 T 細胞エピートープの多様性」を考慮する必要があるという点である。また、民族間でもそのタイプは大きく異なるため、特定の民族にはその HLA タイプにマッチしたワクチンデザインが必要となる。欧米白人と日本人の間でどの程度 HLA タイプが異なっているかは、図 I-34 に示した。

近年、結核菌に対するヒト T 細胞応答の解析などから、蛋白抗原と同様に糖脂質抗原もまた

	BCGaペプチド特異的T細胞クローン	
	SF36.16	BC20.7
拘束分子	DRB1*0405	DRB1*1405
DRβ ⁸⁶	G	V
ポケットの大きさ	大	小
ED ₅₀ (μM)		
EEYLILSARDVLAVWSK (BCGa野生型ペプチド)	0.12	0.30
EEWLILSARDVLAVWSK (1 st anchor置換ペプチド)	0.02	0.35

図 I-32. 1 st anchor の置換による免疫応答の量的増強

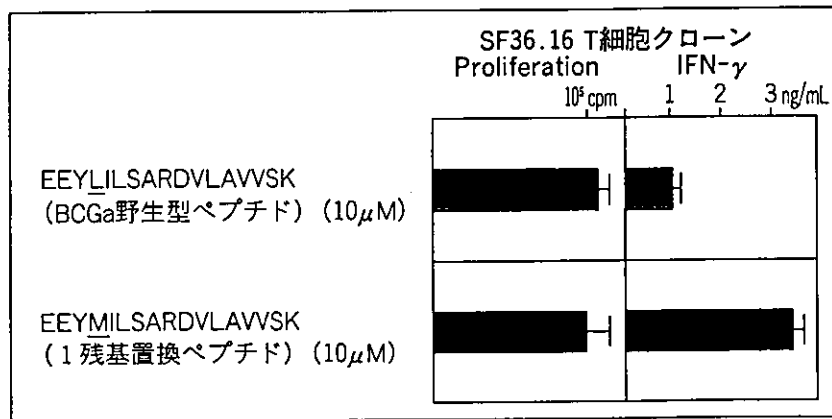


図 I-33. TCR site の置換による免疫応答の質的変換

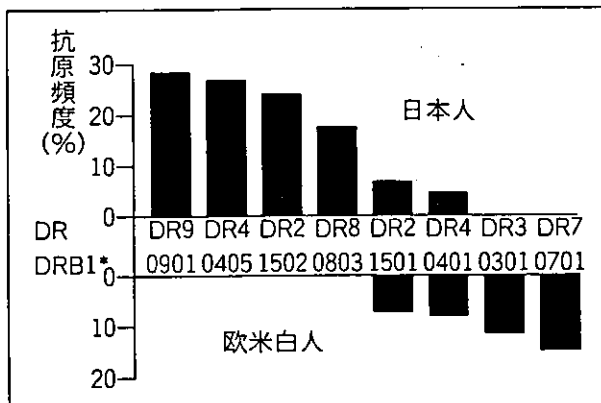


図 I-34. 日本人と欧米白人における HLA 対立遺伝子頻度

生体にさまざまな応答を誘導する重要な抗原であることが明らかになった。このような糖脂質抗原の提示を担っているのが CD1 蛋白である。ヒト CD1 分子は相同性の程度によりグループ 1 (CD1a, CD1b, CD1c) とグループ 2 (CD1d) に分類される。グループ 2 は α -ガラクトシルセラミドを結合して NKT 細胞を活性化する。

NKT 細胞はごく限られた種類の T 細胞レセプター (TCR) しか発現しておらず、多様な抗原認識には関与していない。それに対して、グループ 1 は胸腺外では主に樹状細胞に発現しており、自己・非自己由来のさまざまな脂質・糖脂質を効率よく T 細胞に提示する。そのような T 細胞の TCR は多様である。つまり、TCR 遺伝子の再構成を伴う多様な抗原認識機構を支えている抗原提示分子は古典的 MHC 分子とグループ 1 CD1 分子であるといえよう (表 I-4)。しかし、グループ 1 CD1 分子はマウス・ラットに発現しておらず、しかもヒトグループ 1 の発現には厳密な組織特異性があるため、そのリガンドに関する研究はあまり進んでいない。

このような糖脂質抗原は感染免疫のみならず、自己免疫やアレルギーの分野でも注目されはじめており、今後のトピックスとなるであろう (表 I-5)。CD1 には個体差が存在しない

表 I-4. CD1 分子を認識する T 細胞の機能

拘束 CD1 分子	T 細胞	特 徴
CD1abc	CD4 ⁻ 8 ⁻ T 細胞 CD4 ⁻ 8 ⁺ T 細胞 CD4 ⁺ 8 ⁻ T 細胞	1) 多様な糖脂質を多様な TCR ($\alpha\beta$, $\gamma\delta$ とともに多様) で認識する。 2) 古典的 MHC とともに TCR 遺伝子の再構成を伴う多様な抗原認識機構を支えている。
CD1d	NKT 細胞	1) 特定の糖脂質を特定の TCR (マウス; V α 14-J α 281-V β 8/ヒト; V α 24-J α Q) で認識する。 2) Th1/Th2 バランスに関与する。

表 I-5. CD1 分子に結合するリガンド

	抗原	由来	CD1 分子	T細胞
菌由来抗原	ミコール酸	結核菌	CD1b	$\alpha\beta$ T細胞
	リポアラビノマンナン	ライ菌	CD1b	$\alpha\beta$ T細胞
	グルコース・モノマイコレート	<i>M.phlei</i>	CD1b	$\alpha\beta$ T細胞
	ホスファチジル・イノシトール・マンノシド	合成リン脂質	CD1b	$\alpha\beta$ T細胞
	ヘキソシル-1-ホスフォイソプレノイド	結核菌	CD1c	$\alpha\beta$ T細胞
	未同定菌由来脂質	ND	CD1a	$\alpha\beta$ T細胞
自己由来抗原	ガングリオシド・サルファチド	神経・脳細胞	CD1b	$\alpha\beta$ T細胞
	グリコシル・ホスファチジル・イノシトール	哺乳類細胞	CD1d	NK T細胞
	未同定自己由来脂質	ND	CD1a	$\alpha\beta$ T細胞
		ND	CD1c	$\alpha\beta$ & $\gamma\delta$ T細胞
		ND	CD1d	NK(?) T細胞
その他	疎水性ペプチド	合成ペプチド	CD1d	$\alpha\beta$ T細胞
	α -ガラクトシルセラミド	合成糖脂質	CD1d	NK T細胞

め、HLA 分子によって提示されるペプチド抗原で問題になるような「個人個人にとっての主要T細胞エピトープの多様性」を考慮する必要がない、つまり万人に効く薬剤をデザインできるという点で非常に魅力的である。

(松下 祥)

9) アレルギーとは

要 点

アレルギーとは抗原抗体反応のうち病的なものを指している。以下の5型に分けられる。

① I型アレルギー (immediate type allergy, 即時型アレルギー)

肥満細胞あるいは好塩基球に固着したIgE抗体とアレルゲンとの反応によって、それらの細胞より遊離される化学伝達物質によって起きる15~20分を最高とする即時型反応。アレルゲンによる即時型皮膚反応、アナフィラキシー、アレルギー性鼻炎・花粉症、アトピー性喘息など。

② II型アレルギー (cytotoxic or cytolytic type allergy, 細胞毒性型または細胞融解型アレルギー)

標的細胞の膜に存在する抗原に対する抗体

が反応して、これに補体(補体結合性細胞融解の場合)またはK細胞(抗体依存性細胞性細胞傷害の場合)が結合して標的細胞が傷害または融解される反応。補体関与でマクロファージの食作用によることもある(食作用による細胞傷害)。自己免疫性溶血性貧血、Goodpasture症候群など。

③ III型アレルギー (immune complex disease, 免疫複合体病アレルギー)

抗原抗体複合物が組織に沈着し、補体が活性化されて組織障害を起こす反応。血清病の際の腎炎・関節炎、糸球体腎炎、ループス腎炎、アルサス反応など。

④ IV型アレルギー (cell mediated type allergy, 細胞免疫型アレルギー)

遅発型アレルギーともいう。抗原とTリンパ球の持つT cell receptor (TCR)が反応し、Tリンパ球より分泌されるサイトカインによって集まってきたマクロファージが主体となって起きる炎症反応で24~48時間で最高に達する。ツベルクリン反応、接触性皮膚炎、臓器移植の際の拒絶反応など。

⑤ V型アレルギー (antireceptor antibody type allergy, 抗レセプター抗体型アレルギー)

細胞膜に存在する受容体と、それに対する

② 抗原の処理と提示

松下 祥

本項の **Keyword** ^{キーワード} ① 主要組織適合抗原複合体 ② MHC クラス II による抗原提示
③ MHC クラス I による抗原提示 ④ クロスプレゼンテーション ⑤ 非典型的 MHC

概論 T細胞は抗原と抗原提示分子の複合体を認識する

外来タンパク質は抗原提示細胞によりプロセッシングされ、ペプチド断片としてMHC〔主要組織適合抗原複合体（→ Keyword ① p.73）〕クラスII分子の抗原収容溝内に結合する。この複合体をT細胞抗原レセプター（TCR）によって認識したT細胞が活性化されて抗原特異的免疫応答がはじまる（イラストマップ）。T細胞エピトープ*1とMHC分子の複合体を形成し、この複合体を細胞膜上に抗原提示して、T細胞を抗原特異的に活性化する機能を有する細胞を抗原提示細胞（antigen presenting cell：APC）という。

歴史的には、樹状細胞や一部のマクロファージ、B細胞など、MHCクラスIIによる抗原提示（→ Keyword ② p.75）によってCD4 T細胞を活性化す

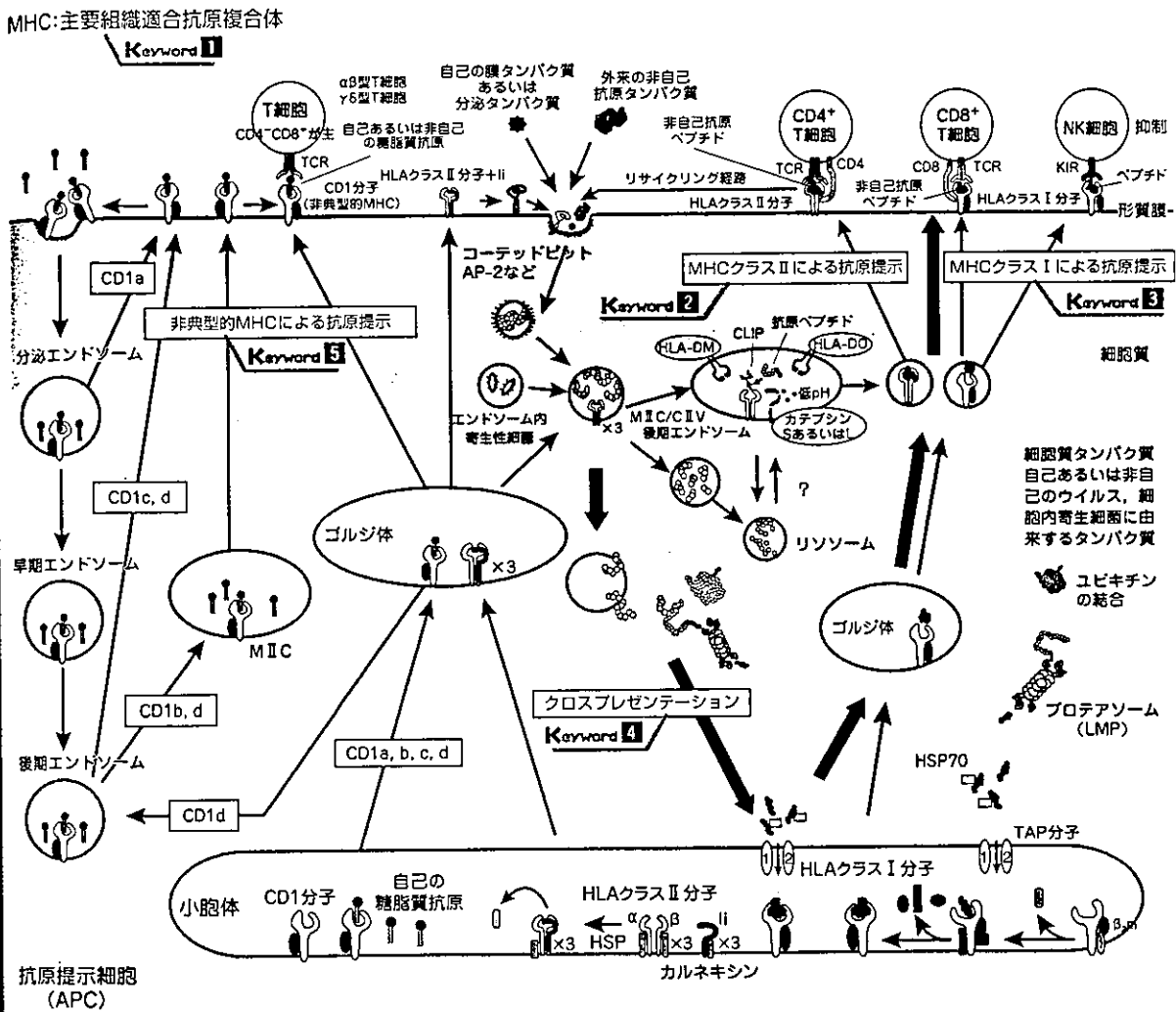
る細胞を抗原提示細胞とよんでいた。その後、MHCクラスIによる抗原提示（→ Keyword ③ p.77）によってCD8T細胞が活性化されることが明らかになった。赤血球などの一部の細胞を除いて、多くの細胞がMHCクラスI分子をもつことから、現在では、ほぼすべての細胞が抗原提示細胞としての機能を有すると考えられている。

抗原提示細胞のなかには樹状細胞のように外来抗原をクラスI分子で提示する〔クロスプレゼンテーション（→ Keyword ④ p.78）〕ことができる細胞もある。また、クラスIやクラスIIといった典型的MHCのみならずCD1のような非典型的MHC（→ Keyword ⑤ p.79）もさまざまな種類の抗原の提示を担っている。

*1 T細胞エピトープ：T細胞エピトープとはT細胞によって認識される抗原の一部であり、B細胞エピトープとはB細胞によって認識される、すなわち抗体と結合する抗原の一部である。B細胞エピトープは可溶性抗体と直接結合するため、球状タンパク質の場合、水（極性溶媒）と接するタンパク質表面に存在する

ことになる。これは生化学的にいえば、親水性残基の占める割合が多い部分にあたる。それに対して、T細胞エピトープ（MHCとともにTCRによって認識されるペプチド部分）は、断片化されてMHCの抗原ペプチド収容溝に入るわけであるから、必ずしも水分子と接する部分に存在する必要はない。

イラストマップ 主要組織適合抗原による抗原提示



免疫系による抗原認識と抗原処理

キーワード解説

Keyword 1 **主要組織適合抗原複合体 (MHC)**

イラストマップは p.73

T細胞は抗原分子とT細胞レセプター (TCR) を直接結合して抗原認識することなく、プロテアーゼによって分解されたオリゴペプチド抗原とMHC (主要組織適合抗原複合体) 分子の結合によって形成された複合体と結合することによって抗原を認識する。MHCはその分子

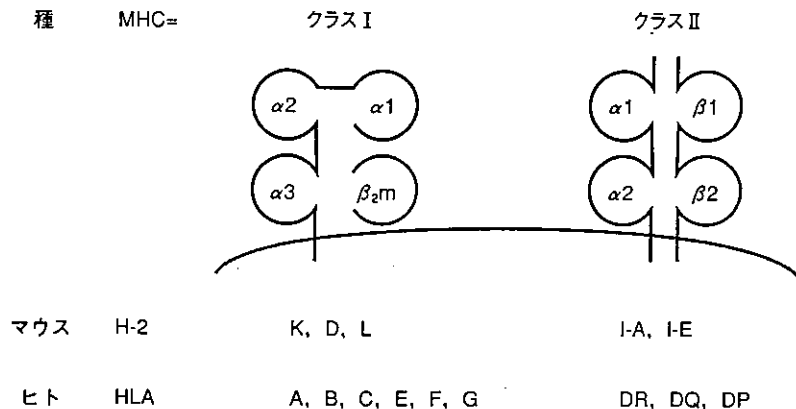


図 1 ● MHC (主要組織適合抗原複合体)

β_2m : β_2 ミクログロブリン

の先端部分に溝状の構造を有しており、そのなかに抗原ペプチド断片が收容される。ホットドッグにたとえると、ちょうどMHCがパンで、ペプチドがソーセージのような構造になっている (memo 1 参照)。

memo 1 ホットドッグモデル

HLA (human leukocyte histocompatibility antigen) クラス I 分子では $\alpha 1$ と $\alpha 2$ ドメインが、クラス II 分子では $\alpha 1$ と $\beta 1$ ドメインが溝状の構造を形成しており、このなかにペプチドを收容する。ちょうどホットドッグのパンの部分MHC分子で、ソーセージの部分ペプチドに相当するような構造になっているので、この結合様式をホットドッグモデルともよぶ。クラス I MHC 分子に結合しやすいペプチドの構造 (ペプチドモチーフ) は $x\text{AxxxxxxB}$ であることが多く、A と B にどのようなアミノ酸残基が許容されやすいかは対立遺伝子産物によって (HLA の型によって) 異なる。x は任意の残基を表す。クラス II MHC 分子のペプチドモチーフは AxxBxCDxE であることが多い。A ~ E で示した残基はおもに HLA と結合するアンカーとして働いている。

MHC (ヒトの HLA, マウスの H-2) はその構造から、クラス I とクラス II に分類される (図 1)。細胞内は、①核膜孔を通じて交通する核内と細胞質、②エンドソームを通じて細胞外と交通する小胞区画の 2 つに大きく分けることができる。感染性微生物への適切な反応を行うために T 細胞は 2 つの区画、すなわち細胞質内と小胞区画の両方の外来異物の存在を認識するばかりでなく、双方を区別することができる。MHC クラス I 分子は細胞質内のペプチドを細胞表面へ輸送し、この MHC クラス I ・ペプチド複合体は CD8^+ T 細胞により認識される。MHC クラス II 分子は、小胞区画内のペプチドを細胞表面へ輸送し、この MHC クラス II ・ペプチド複合体は CD4^+ T 細胞により認識される。タンパク質が修飾を受けてペプチドへと分解、産生されていくのでこの過程を抗原のプロセッシング (antigen processing) とよび、MHC 分子により細胞表面へペプチドを提示することを抗原提示 (antigen presentation) という。

生理的状态では、MHC の抗原結合溝は莫大な種類の自己由来のペプチド断片によって満たされている。この自己ペプチド + MHC の複合体は胸線や末梢における T 細胞の正の選択と負の選択に関与している。外来タンパク質由来のペプチドは自己ペプチドに混じって抗原結合溝に侵入し、結合ペプチドのレパートリーの一部を占めるようになるのである。