

- role for a beta 1 integrin-mediated PKC signaling pathway in vesicular trafficking. *Mol Cell Neurosci* 33 : 150-159, 2006.
- 17) Milner R, et al. : Fibronectin- and vitronectin-induced microglial activation and matrix metalloproteinase-9 expression is mediated by integrins  $\alpha_5\beta_1$  and  $\alpha_v\beta_5$ . *J Immunol* 178 : 8158-67, 2007.
- 18) Clifford DB, et al. : Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis : lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 9 : 438-446, 2010.
- 19) Albert R, et al. : Error and attack tolerance of complex networks. *Nature* 406 : 378-382, 2000.
- 20) Liu TJ, et al. : Inhibition of both focal adhesion kinase and insulin-like growth factor-I receptor kinase suppresses glioma proliferation in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 6 : 1357-1367, 2007.

# MSの免疫病態のトピックス

富田敦子 荒浪利昌 山村 隆

TOMITA Atsuko, ARANAMI Toshimasa, YAMAMURA Takashi/独立行政法人国立精神・神経医療研究センター免疫研究部

多発性硬化症(MS)の動物モデルではTh17細胞やTh1細胞が重要な役割を果たすが、MS病態においてはまだ一定の見解は得られていない。インターフェロンβ(IFN-β)治療抵抗性のMS患者の特徴として、IFNシグナルの亢進、血清中のIL-17FおよびIFN-βの濃度上昇が認められており、Th17偏倚が関与している可能性がある。また、MSの炎症初期病態形成には、脈絡叢から侵入したCCR6陽性Th17細胞の関与が提唱されている。抗CD20抗体であるリツキシマブの有効性から、B細胞のMS病態への関与が示され、抗体産生やT細胞からの炎症性サイトカイン産生促進を介する機序が示唆されている。

## はじめに

多発性硬化症(MS)は、T細胞やB細胞が介在する自己免疫性脱髄性疾患である。MS患者数は年々増加し、2008年3月現在の特定疾患認定患者は1万3千人にもものぼる。MS研究は、Th1/Th2バランスに立脚した病態解釈から、インターロイキン17(IL-17)を産生するTh17細胞の同定を経て新たな時代に入ったと考えられる。また、MS再発抑制の第一選択薬であるインターフェロンβ(IFN-β)に対する治療抵抗性の分子基盤、およびバイオマーカー研究においても進展がみられる。ここでは、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)やMSの病態について、Th1細胞やTh17細胞をめぐる議論を含め最近の知見を交えて概説する。

## MSとTh1, Th17細胞

MSの原因はまだわかっていないが、髄鞘蛋白のひとつであるミエリン塩基性蛋白(myelin basic protein; MBP)のアナログ投与による症状の増悪<sup>1)</sup>や、全身性エリテマトーデス(SLE)や1型糖尿病などの自己免疫疾患とMSに共通するMHCハプロタイプの存在<sup>2)</sup>、EAEとMSの病態との類似から、自己免疫疾患と考えられるようになった。免疫系細胞のうち、ヘルパーT(Th)細胞は免疫反応の中心的存在であり、MSとは髄鞘蛋白反応性Th細胞が惹起する自己免疫疾患であるとされる。Th細胞の最も重要な機能のひとつが多様なサイトカイン産生であるが、Th細胞は活性化ののち、特定のサイトカイン産生細胞へと分化する(図1)。従来、自己免疫疾患においてはTh1細胞が過剰に働いており、またTh1と

### Key words

- Th17細胞
- インターフェロン(IFN)β治療抵抗性
- CCR6
- リツキシマブ
- B細胞

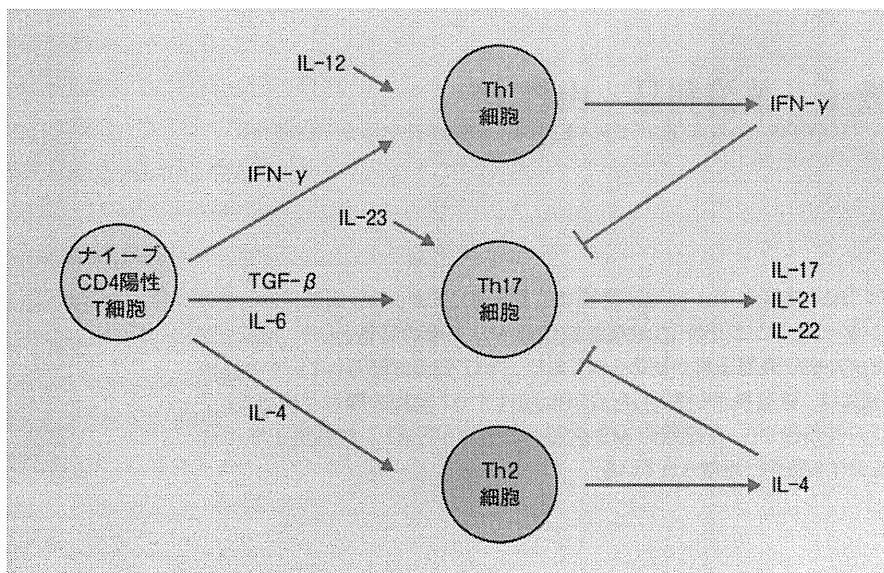


図1 CD4陽性T細胞の分化

ナローブ CD4陽性T細胞は、活性化に伴いIL-12存在下ではTh1細胞、IL-4存在下ではTh2細胞に分化する。IL-6とTGF-β存在下ではTh17細胞に分化し、IL-23はTh17細胞の増殖に働く。IFN-γとIL-4はTh17細胞の分化を抑制する。

Th2は互いに抑制的に働くことから、Th1/Th2バランスの乱れが関与すると考えられてきた。しかし近年、Th17細胞が新たなTh細胞分画として発見されてから、乾癬などの慢性炎症性疾患の病態形成に、Th17細胞が関与していることが示唆されている。同様にMSでも、これまでのTh1/Th2バランスの概念が大きく変化し、Th17細胞の病態への関与について報告されている。

MSの動物モデルであるEAEでは、Th1細胞分化に重要なIL-12の欠損マウスがEAEを発症するのに対して、Th17細胞の増殖あるいは病原性の獲得に重要なIL-23の欠損マウスではEAEが発症しないことが示されている。また、健常マウスに移入した場合、

Th1細胞と比較し、Th17細胞がより重篤なEAEを惹起することも示された<sup>3)</sup>。しかしその一方で、Th17細胞が特徴的に産生する種々のサイトカイン(IL-17A, IL-17F, IL-22など)遺伝子の欠損は、必ずしもEAE発症に影響を及ぼさないことも報告された<sup>4)</sup>。

ヒトでは、MS髄液中でのIL-17のmRNAの増加<sup>5)</sup>や、視神経脊髄型MS(opticospinal MS; OSMS)の髄液中IL-17蛋白濃度の増加<sup>6)</sup>などが報告されている。また、IFN-γ、IL-17の両方のサイトカインが、炎症のプロセスに関与しているとする説もある。MS患者の髄液中では、IFN-γ産生細胞に加えてIL-17産生細胞も再発時に増加している<sup>7)</sup>。さらには、IFN-γとIL-17を同時に産生するdouble produc-

er細胞がより血液脳関門(blood-brain barrier; BBB)通過能が高く、MSの病巣でも多く観察される<sup>8)</sup>ことが報告されている。しかしその一方で、IL-12とIL-23シグナルをブロックする中和抗体は、乾癬には有効であったが、MSにおいては再発抑制効果が認められなかった<sup>9)</sup>。このような経緯から、MSにおけるTh17細胞の意義はまだ確立していない。

## IFN-β responder と non-responder

IFN-βは再発寛解型MS(relapsing-remitting MS; RRMS)の再発予防薬のひとつとして広く用いられている。IFN-βの作用機序については、炎症性サイトカインであるIFN-γの抑制、T細胞活性化の阻害、T細胞の遊走抑制、Th17細胞への分化抑制などさまざまな報告があるが、まだ一定の見解が得られていない。また、IFN-β投与により再発や活動性病巣の減少が認められるが、IFN-βに治療抵抗性のMS患者群(non-responder)も10~50%存在する。これまでnon-responderの存在は知られていたが、その分子機構およびIFN-β導入以前に両者を区別可能なバイオマーカーは不明であった。

Comabellaらは、IFN-β投与を受けたMSについて、IFN-β投与前後の末梢血液のマイクロアレイデータと2年後の治療反応性を照合し、IFN-β有効性を予測できる遺伝子を探し

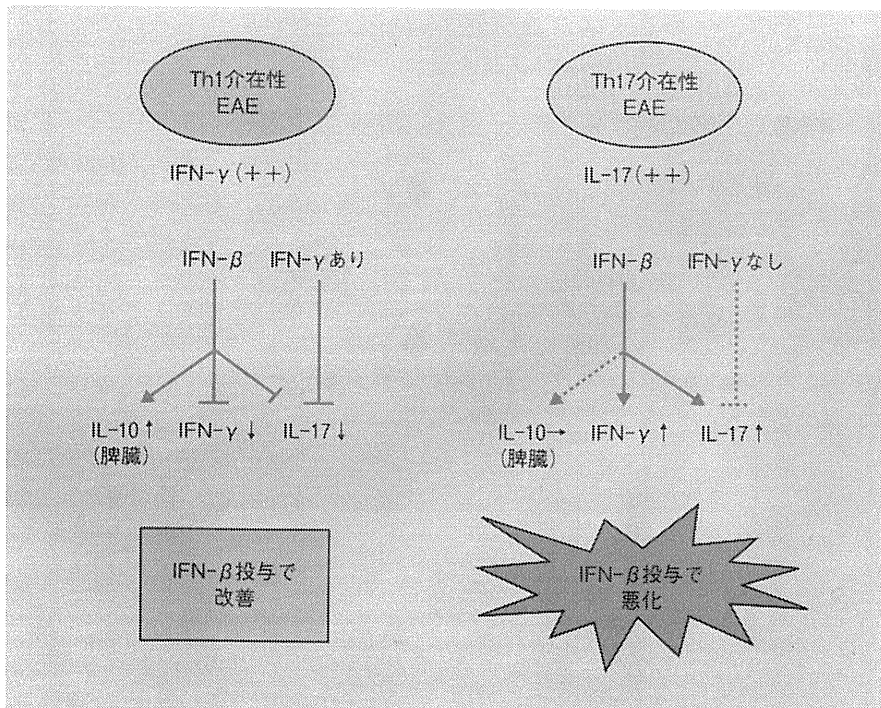


図2 サイトカインによるIFN-β反応性の違い

Th1細胞が優位な環境では、IFN-γシグナリングが存在し、IFN-β投与によるIFN-γやIL-17など炎症性サイトカインの抑制、抑制性サイトカインであるIL-10産生が起こる(左)。Th17細胞が優位な環境では、IFN-γが存在しないため、これらの反応が起こらず、症状が増悪する(右)。

た<sup>10)</sup>。その結果、IFN-β導入後、1回以上の再発があり、かつKurtzke総合障害度スケール(EDSS)スコアが1以上増悪したnon-responderでは、薬剤投与前からtype 1 IFNシグナルに関わる遺伝子の発現が亢進していた。Non-responderの末梢血ではtype 1 IFN受容体であるIFNR1の発現が増加し、IFNR1下流の細胞内シグナル伝達分子の活性化が亢進していることが判明した。つまりnon-responderにおいては、あらかじめ内因性のIFNシグナルが亢進した状態であるために、外から加えたIFN-βによる効果が得られないとも考えられ、今後

type 1 IFN関連遺伝子がIFN反応性の予測マーカーとなる可能性がある。

同時期にAxtellらはTh1細胞で誘導したEAEにはIFN-βが有効であり、逆にTh17細胞で誘導したEAEはIFN-β投与により症状の増悪がみられることを報告した<sup>11)</sup>。Th1介在性EAEでは、IFN-β投与によりIFN-γおよびIL-17の抑制と、脾臓での抑制性サイトカインIL-10産生亢進が生じ、この効果はIFN-γノックアウトマウスでは観察されなかったことから、IFN-βが有効性を発揮するためにはIFN-γシグナルが必要と考えられた。一方、Th17介在性EAEでは、脾臓

でのIL-17産生は低下するがIL-10産生に変化がなく、脊髄でIFN-γあるいはIL-17産生細胞が増加していたことから、IFN-γの存在しない環境下ではIFN-βによるIL-10産生誘導が起こらず治療効果がみられないと考えられた(図2)。さらに、MS患者のうちnon-responderでは、治療前の血清中IL-17FとIFN-β濃度がresponderに比べて高い一群が存在し、Th17に偏倚している可能性が考えられた。この一群では、あらかじめIFN-β濃度が高いためにIFN-βの治療効果が得られないのか、Th17に偏倚している状況下ではIFN-βが炎症促進に働くのか、ここでは結論が出ていない。しかし、MSの病態にはTh1に偏倚している状態とTh17に偏倚している状態が存在し、前者にはIFN-β治療が有効であるが、後者ではむしろ病態を悪化させてしまう可能性は十分ある。IFN-β投与を検討するにあたり、この点も考慮に入れる必要があると言えよう。

### 3 中枢神経系に至る経路

接着分子α4β1-インテグリン(VLA-4)/VCAM-1の中和抗体であるナタリズマブがMS再発抑制に有効である<sup>12)13)</sup>ことから、中枢神経系へのリンパ球浸潤過程を理解することは重要であるが、近年、この過程の分子機構の解析が進んでいる。中枢神経系はBBB、血液髄液関門(blood-cerebrospinal fluid barrier; BCSFB)と呼ば

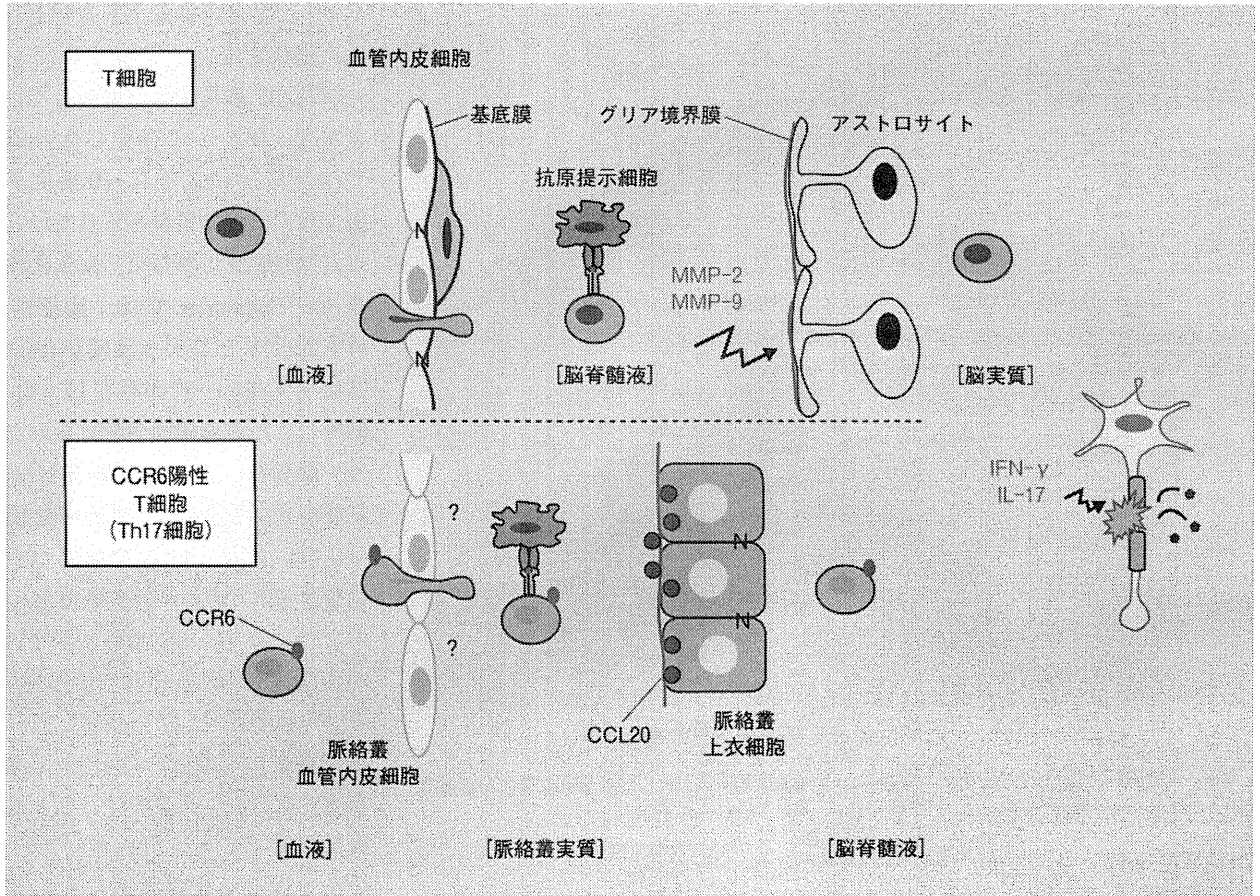


図3 中枢神経系へのリンパ球浸潤経路

上段：脳実質の血管周囲腔から浸潤する経路。活性化T細胞は、血管内皮細胞および内皮細胞基底膜を通過しても膜下腔に至る。くも膜下腔に到達したT細胞のうち、抗原提示細胞が提示する自己抗原によって再活性化された自己反応性細胞のみが、アストロサイトの足や脳実質基底膜で構成されるグリア境界膜を通過でき、この際に matrix metalloproteinase (MMP)と呼ばれるコラーゲン分解酵素が基底膜成分の分解に関与すると言われている。

下段：脈絡叢から浸潤する経路。T細胞が脈絡叢血管内皮細胞や上衣細胞を通過する分子メカニズムはほとんどわかっていない。脈絡叢上衣細胞はCCR6陽性T細胞(Th17細胞)のリガンドであるCCL20を豊富に発現しており、CCR6陽性T細胞の遊走に関与すると提唱されている。

れる特殊構造によって物質の移動が制限されており、炎症細胞が血管から中枢神経系に侵入するためには2つのステップが必要とされている(図3:上段)。すなわち、炎症細胞は内皮細胞内を通り抜け、髄液と交通している perivascular space に入る<sup>13)</sup>が、脳実質に侵入する際には、さらにアストロ

サイトの足と基底膜から構成されるグリア境界膜(glia limitans)を越える必要がある。T細胞はこの膜にはインテグリンを介して結合することができず、matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9などのMMPによって膜を変性させることで実質への侵入が可能になると推測されている。Bartholomäus

らは、2光子励起顕微鏡を用いて髄膜血管表面を移動するT細胞を観察し、ミエリン抗原特異的T細胞のみならず、ovalbumin(OVA)特異的T細胞も血管内からくも膜下腔へ遊走し、活性化T細胞であれば血管外へ遊走することを示した<sup>14)</sup>。しかし、脳実質へ浸潤したのは、ミエリン抗原特異的



## MSとB細胞

T細胞だけであったことから、髄液中で抗原提示細胞に遭遇し、再度特異的に活性化されることが、T細胞がグリア境界膜を越える際に必要であると示唆された。

また、血管内皮細胞からの経路のほかに、脈絡叢を介した中枢神経系への侵入経路も提唱されている(図3:下段)。脈絡叢は上皮細胞と軟膜で形成される脈絡板に毛細血管が入った組織であり、髄液を産生する。また、くも膜下腔を巡回している免疫監視細胞が中枢神経系に入る主な場所でもある。細胞は毛細血管から上皮細胞を通して脳室内に到達するが、脈絡叢血管内皮細胞や上皮細胞を通過する分子メカニズムはほとんどわかっていない。最近、CCR6陽性T細胞が脈絡叢から髄液内、炎症のない脳実質に至り、MS炎症の初期段階に重要な役割を果たすことが示唆された<sup>15)</sup>。CCR6を欠損したマウスではEAEの発症が完全に抑制され、ミエリン抗原特異的なCCR6陽性T細胞をCCR6欠損マウスに移入するとEAEが惹起された。そのうえ、EAEのピーク時に髄膜や脳実質に浸潤していた細胞は投与したCCR6陽性細胞ではなく、CCR6を欠損したレシピエントのT細胞であった。すなわち、初期の炎症のトリガーには自己反応性CCR6陽性T細胞が必要であり、その後CCR6に依存しないマクロファージやほかのT細胞などの細胞浸潤が起こって炎症の第2波が形成されると考えられた。脈絡叢にはCCR6のリガンドであるCCL20が多く発現しており、MSの第1回目のエ

ピソードである clinically isolated syndrome (CIS) 患者の髄液中でCCR6発現細胞が多いことから、MSの初期病態形成に、脈絡叢から侵入したCCR6陽性T細胞が関与していると提唱されている。CCR6はTh17細胞に主に発現するケモカイン受容体であることから、Th17細胞がMSの炎症の開始に何らかの役割を果たしていることを示唆するデータではあるが、一方でCCR6遺伝子欠損マウスでEAEがむしろ増悪したという報告もあり<sup>16)</sup>、CCR6陽性細胞のMS病態への関与についてはさらなる研究を要する。

これまで、CSF中のオリゴクローナルバンドの存在は、病態に免疫が介在する間接的な証拠と考えられてきたが、病態との関連についてはまだ解明されていない。

二次進行型MS(secondary progressive MS; SPMS)患者の髄膜には、B細胞や形質細胞に富んだ異所性リンパ濾胞(ectopic lymphoid follicles)が認められ<sup>17)</sup>、B細胞の増殖や免疫グロブリン産生の場となり得ることが考えられた。このリンパ濾胞は脳溝のくも膜下腔に比較的限局して存在し、皮質病

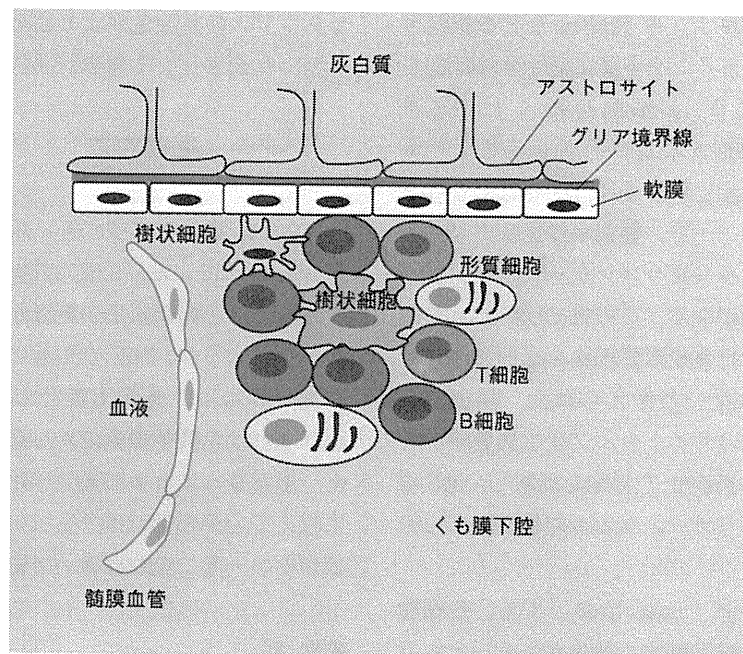


図4 異所性リンパ濾胞(ectopic lymphoid follicles)  
リンパ濾胞は、脳溝下の髄膜血管周囲に軟膜に接して存在する。濾胞樹状細胞はB細胞遊走因子であるCXCL13を産生し、濾胞内でネットワークを形成する。

変の重篤度や疾患活動性と関連したと報告されている(図4)。CXCL13は、B細胞のリンパ節への移動に関与するケモカインであり、さまざまな自己免疫疾患における異所性リンパ濾胞形成に重要な分子であるが、MS患者の髄膜内リンパ濾胞や活動性病変、髄液中で発現が上昇している。

また、B細胞がMS病態に関与する根拠として、リツキシマブの有効性が挙げられる。リツキシマブは抗CD20モノクローナル抗体であり、2つの臨床試験において、リツキシマブにより選択的にB細胞を除去すると、新規炎症病巣が早期にかつ有意に減少することが示された。Bar-Orらは、リツキシマブによるB細胞除去のT細胞への影響を解析し<sup>18)</sup>、MS患者のB細胞はIFN- $\gamma$ などの刺激に対して、リンホトキシンやTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインを多量に産生する傾向を有するが、B細胞を除くとCD4やCD8陽性T細胞からの炎症性サイトカイン産生が顕著に抑制されることを示した。一方、髄液中の免疫グロブリンレベルやオリゴクローナルバンドには影響がなく、この抗CD20抗体の効果は、抗体や形質細胞を標的にしたものではないと考えられた。以上より、B細胞のサイトカイン産生異常が非特異的に炎症性T細胞を刺激し、MS再発のトリガーとなる可能性が考えられる。

さらに、EAEにおいても、B細胞の関与を示唆する報告がある。ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(My-

elin oligodendrocyte glycoprotein ; MOG)特異的T細胞受容体のトランスジェニックマウスは、Pöllingerらによって作製された初の再発寛解型EAEを自然発症するマウスであるが、炎症病巣にはCD4やCD8陽性T細胞に加えてB細胞浸潤が認められ、病気の進行はミエリン抗原反応性B細胞の増加と併行していた<sup>19)</sup>。興味深いことに、抗CD20抗体でB細胞を除去すると、血清中の抗MOG IgG1抗体が減少するとともに、EAEの発症が抑制された。これらのことから、自己反応性T細胞は自己反応性B細胞を増殖させ、抗MOG抗体の産生を誘導するとともに、自己反応性B細胞がMSの発症に関与する可能性が示された。これらの知見により、MS病態におけるT細胞-B細胞インタラクションの重要性がより明らかになった。今後さらなる報告が期待される。

## おわりに

MSの病態をめぐって日々新たな報告がなされている。Th17細胞の発見によって自己免疫疾患の概念が大きく変わったように、MSの知見においても進歩があり、概念も変化している。われわれは免疫学の観点から病態を捉え、患者さんにとって最良の治療を常に考えていかなければならない。この稿がその一助になれば幸いである。

## ●文献

1) Bielekova B, Goodwin B, Richert N

- et al : Nat Med 6 : 1167-1175, 2000
- 2) Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC et al : PLoS Genet 4 : e1000024, 2008
- 3) Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM et al : J Exp Med 201 : 233-240, 2005
- 4) Haak S, Croxford AL, Kreyenborg K et al : J Clin Invest 119 : 61-69, 2009
- 5) Matuszevicius D, Kivisäkk P, He B et al : Mult Scler 5 : 101-104, 1995
- 6) Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ et al : Brain 128(Pt 5) : 988-1002, 2005
- 7) Brucklacher-Waldert V, Stüerner K, Kolster M et al : Brain 132(Pt 12) : 3329-3341, 2009
- 8) Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI et al : Ann Neurol 66 : 390-402, 2009
- 9) Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A et al : Lancet Neurol 7 : 796-804, 2008
- 10) Comabella M, Lünemann JD, Río J et al : Brain 132(Pt 12) : 3353-3365, 2009
- 11) Axtell RC, de Jong BA, Boniface K et al : Nat Med 16 : 406-412, 2010
- 12) Ransohoff RM : N Engl J Med 356 : 2622-2629, 2007
- 13) Neuwelt E, Abbott NJ, Abrey L et al : Lancet Neurol 7 : 84-96, 2008
- 14) Bartholomäus I, Kawakami N, Odoardi F et al : Nature 462 : 94-98, 2009
- 15) Reboldi A, Coisne C, Baumjohan D et al : Nat Immunol 10 : 514-523, 2009
- 16) Elhofy A, Depaolo RW, Lira SA et al : J Neuroimmunol 213 : 91-99, 2009
- 17) Magliozzi R, Howell O, Vora A et al : Brain 130 (Pt 4) : 1089-1104, 2007
- 18) Bar-Or A, Fawaz L, Fan B et al : Ann Neurol 67 : 452-461, 2010
- 19) Pöllinger B, Krishnamoorthy G, Berer K et al : J Exp Med 206 : 1303-1316, 2009



## 【テーマ②】

# Th17細胞の ケモカインレセプターの発現

## はじめに

ナイーブT細胞は、特異的な抗原に遭遇し活性化されると、特徴的なサイトカインを産生する細胞集団へと分化する。これまで永年にわたってTh1とTh2細胞のバランスによって免疫現象の多くが説明されてきた。Th1細胞はIL-12存在下で誘導されIFN- $\gamma$ を産生するT細胞であり、ウイルスなどの細胞内病原体を排除する。一方、Th2細胞はIL-4の存在下で誘導され、IL-4、IL-5、IL-13などのTh2サイトカインの産生を介して、B細胞増殖、IgE産生などを誘導し、寄生虫感染の排除において重要な役割を果たす。多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)などの臓器特異的自己免疫疾患はTh1優位であり、一方アレルギー疾患はTh2優位とされてきた。ところが、MSの動物モデルの解析から、IL-17を産生するT細胞が病態形成に重要な役割を果たしており、それがTh1やTh2細胞とは異なる分化経路をたどる細胞であることが証明され、Th17細胞と名付けられた。本稿では、Th17細胞のバイオマーカーとして重要な、ケモカインレセプターの発現について最近の基礎および臨床研究を概説する。

## Th17細胞の ケモカインレセプターの同定

ケモカインはサイトカインの一種で、G蛋白質共役受容体であるケモカインレセプター発現細胞を遊走・活性化させる作用をもち、免疫系細胞を「適材適所」に誘導する役割を果たしている。一般にナイーブCD4陽性T細胞は末梢リンパ節のT細胞領域へケモカインレセプターとしてCCR7を発現しているが、活性化とともにその発現を失い、エフェクター細胞に分化すると特有のケモカイン受容体を発現するようになる。これまでの報告ではTh1細胞に分化するとCCR5やCXCR3を、Th2細胞ならCCR4やCCR8、CRTh2を発現する傾向があり、T細胞の分化とケモカイン受容体の発現は協調して制御されていると考えられる。

Th17細胞が独立した分化経路をたどる細胞であるならば、Th1細胞やTh2細胞とは違った特有のケモカイン受容体を発現している可能性が考えられる。われわれは、メモリーCD4陽性T細胞を2種類のケモカインレセプターで分画し、おのおのの分画をセルソーターでソーティングしたのち、PMAとionomycinで刺激してサイトカイン産生能を比較した。その結果、CCR2陽性CCR5陰性T細胞をIL-17産生性T細胞として同定した<sup>1)</sup>。われわれと同時期にAcosta-Rodriguezらが同様の手法により、末梢血中CCR6陽性CCR4陽性T細胞が、ヒトTh17細胞であると報告した<sup>2)</sup>。その後ヒト慢性炎症性疾患のIL-17産生性T細胞がしばしばIFN- $\gamma$ を同時に産生することが報告され、そのようなポピュレーションも包含するかたちで、現在ではかえって1種類のケモカインレセプターCCR6を用いてTh17細胞のケモカインレセプターとするのが主流となっている。また、CCR6のリガンドとしては、MIP-3a(CCL20)が唯一のリガンドとして報告されている。

## Th17細胞分化および ケモカインレセプター発現制御機構

Th1細胞やTh2細胞分化過程にIL-12やIL-4などのサイトカインが重要であることが知られていたことから、ナイーブT細胞からTh17細胞への分化を促進するサイトカインがマウスのT細胞を用いて探索された。その結果、TGF- $\beta$ とIL-6が協調的にTh17細胞分化を促進することが判明した。ナイーブT細胞をTGF- $\beta$ 存在下で培養するとFoxp3陽性の制御性T細胞(induced T regulatory cells; iTreg cells)が誘導され、ナイーブT細胞をTGF- $\beta$ とIL-6共存下で培養すると、IL-17産生細胞が誘導された<sup>3)</sup>。こうして誘導されたIL-17産生性T細胞は、IFN- $\gamma$ 、IL-4産生能を示さず、Th17細胞分化に必須の転写因子であるROR $\gamma$ tを高度に発現し、Th17細胞であると考えられ



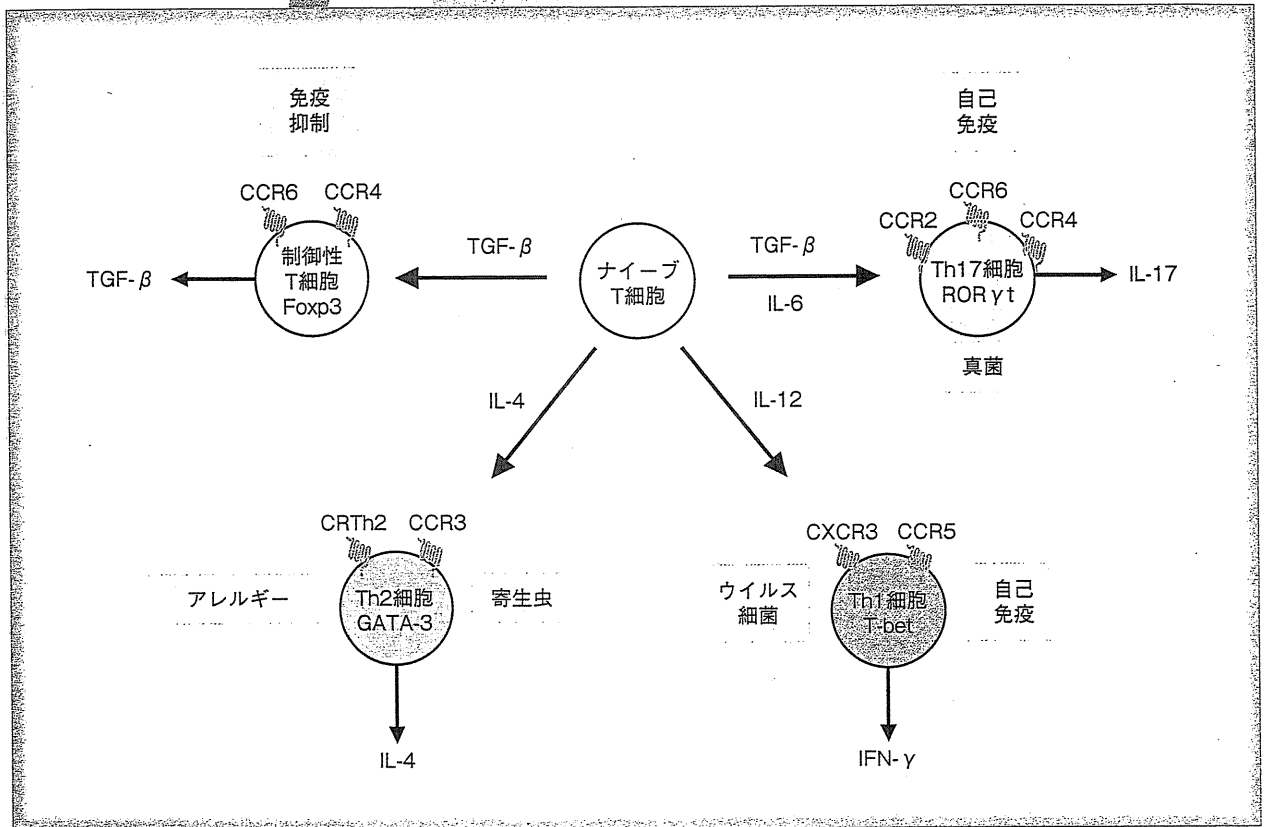


図1 T細胞サブセットのまとめ

T細胞サブセットの誘導に関する因子およびT細胞サブセットが産生するサイトカイン，分化に必須の転写因子，ケモカインレセプターの関係を図示した。免疫寛容あるいは防御免疫における各種T細胞サブセットの役割および関与する免疫異常も図示している。

た<sup>4)</sup>。当初，Th17細胞の分化に必須であると考えられていたサイトカインIL-23は，Th17細胞の分化には必須ではなく，生体内での増殖あるいは高い炎症惹起能の獲得に重要であることが示されている。Th17細胞は，分化とともに，IL-17以外に，IL-17F，IL-21，IL-22，IL-26などのサイトカイン産生能を獲得する。マウスの研究に基づき，ヒトTh17細胞分化機構の探索も行われ，マウスとヒトでは若干違いがあり，TGF-βとIL-6の組み合わせでは，効率的にTh17細胞分化は誘導されず，TGF-βとIL-21によって誘導されると報告された<sup>5)</sup>。また，別の報告では，TGF-βとIL-1，IL-6およびIL-21あるいはIL-23が必要であるとする報

告もある。

Th17細胞におけるケモカイン受容体発現制御機構は完全には解明されていないが，いくつかの報告で，TGF-βがCCR6発現を誘導することが示されている<sup>6,7)</sup>。ナイーブT細胞はほとんどCCR6を発現していないが，CCR6はTh17細胞だけでなく，制御性T細胞にも発現している。ナイーブT細胞をTGF-β存在下で培養すると，制御性T細胞への分化と，CCR6発現が誘導された。一方，TGF-βとIL-6，IL-1，TNF-αなどの炎症性サイトカイン共存下で培養すると，Th17細胞への分化とともに，TGF-βの容量依存性にCCR6発現が誘導された。以上より，T細胞分化過程でCCR6発現



は TGF- $\beta$  依存性に制御されていることが示唆される。図1に T細胞サブセットと分化に必要なサイトカイン、転写因子、発現するケモカインレセプターを示す。

## ヒト慢性炎症性疾患における Th17細胞のケモカインレセプターの機能

Th17細胞は、種々の慢性炎症性疾患、自己免疫疾患において病態形成に関与する T細胞としての可能性が示唆されている。乾癬は原因不明の慢性炎症性角化性疾患であるが、特に Th17細胞や IL-23 の関与が強いと考えられている。乾癬病巣においては、健常皮膚と比較して、有意に高い IL-17, IL-22, ROR $\gamma$ t mRNA の発現が認められ、Th17細胞の集積が示唆される<sup>8)</sup>。

実際、フローサイトメトリーを用いて、乾癬病巣において末梢血あるいは健常皮膚と比較し非常に多くの Th17細胞が集積していることが示され、その Th17細胞のほとんどが CCR6陽性である。乾癬病巣には正常の約7倍の CCL20, 約4倍の CCR6 mRNA が発現しており、試験管内の migration assay において CCL20 は IL-17 産生細胞の移動を誘導した。これらのデータは、乾癬病巣における Th17細胞の集積が、病巣での(抗原提示細胞やケラチノサイトによる)CCL20によって誘導されることを示唆している。なお、乾癬病巣に似た病理学的変化(ケラチノサイトの過形成)の成立における、Th17細胞サイトカイン IL-22の重要性が示唆されていた。最近、乾癬病巣で IFN- $\gamma$  や IL-17 産生能をもたない、IL-22のみ産生する T細胞が同定され Th22

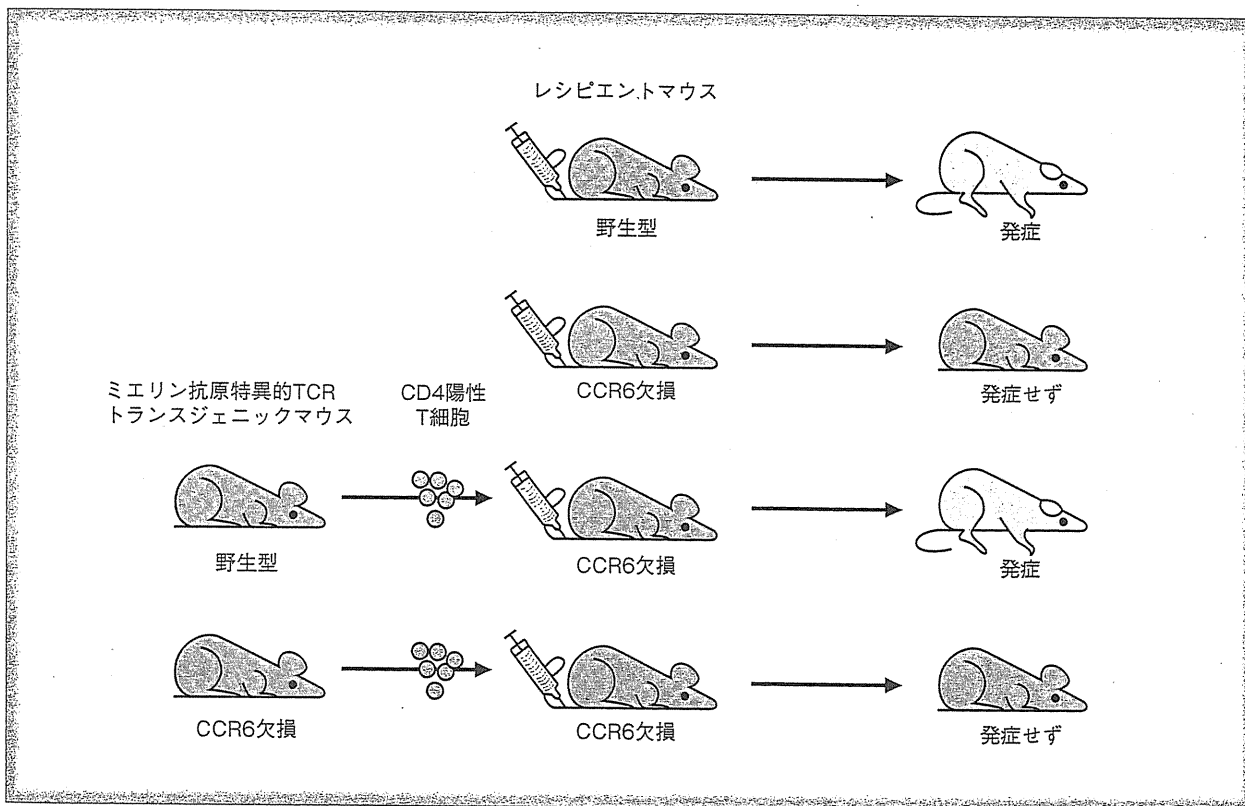


図2 EAE発症には、ミエリン抗原特異的 T細胞上の CCR6発現が必要である

野生型あるいは CCR6欠損マウスより取り出したミエリン抗原特異的 T細胞を CCR6欠損マウスにあらかじめ移入して EAE を誘導すると、野生型と異なり、CCR6欠損マウス由来の T細胞では、レシビエントマウスに EAE が発症しなかった。したがって、EAE の発症には、ミエリン抗原特異的 T細胞における CCR6発現が必要であると示唆される。

## 【テーマ②】 Th17細胞のケモカインレセプターの発現

細胞と提唱されている。この細胞群もTh17細胞同様CCR6陽性であり、かつCCR4陽性CCR10陽性であると報告されている<sup>9)</sup>。また、IL-12とIL-23の共通サブユニットに対する中和抗体は、大規模臨床試験において乾癬症状を有意に抑制することが示され、基礎研究の結果に基づく生物学的製剤による治療が実現することとなった<sup>10)</sup>。

炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease ; IBD)においては、全ゲノムの一塩基多型解析からIL-23受容体遺伝子変異がクローン病のリスクファクターであると報告され、IL-23の病態形成における重要性が示唆されていたが、近年のバイオプシー検体の試験管内培養で、IBD病巣検体は正常検体と比較して有意に高いIL-17産生を認め、病巣から分離したリンパ球においても、Th17細胞の増加が報告された。一方で、クローン病巣から分離されたリンパ球は高いIL-23産生能を示すものの、T細胞由来のサイトカインとしては、IL-17ではなく、IFN- $\gamma$ 産生を誘導することが示唆されており、病態形成におけるTh1細胞の重要性も高いと考えられる。

MSは、慢性脱髄性中枢神経疾患であるが、髄鞘(ミエリン)蛋白を標的とする自己免疫疾患であると考えられている。MSの動物実験モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(experimental autoimmune encephalomyelitis ; EAE)においては、IL-23およびTh17細胞が、病態形成に重要な役割を果たすことが示されている。最近、EAEの病態形成におけるCCR6の重要性が報告された。CCR6欠損マウスにEAEを誘導したところ、野生型と異なり、発症しなかった。そこで、野生型あるいはCCR6欠損マウスよりミエリン抗原特異的T細胞を取り出し、CCR6欠損マウスにあらかじめ移入してEAEを誘導すると、野生型と異なり、CCR6欠損マウス由来のT細胞では、レシピエントマウスはEAEを発症しなかった(図2)<sup>11)</sup>。このとき、野生型あるいはCCR6欠損マウス由来のT細胞によるIL-17産生量に違いはなく、CCR6欠損マウスにおけるTh17細胞分化には問題がなかった。したがって、末梢で活性化したミエリン抗原特異的Th17細胞が、

中枢神経系に侵入する際に、CCR6の働きが重要であると示唆される。そのメカニズムとして、中枢神経系脈絡叢の上皮細胞には恒常的にCCL20が高発現しており、非炎症状態の中枢神経系への免疫系細胞の侵入に重要である可能性が示された。EAE発症初期にTh17細胞がCCR6-CCL20シグナルを介して中枢神経系に侵入することが提唱されている。また、この結果は、Th17細胞の制御に、ケモカインレセプターシグナルの抑制が有効である可能性を示している。

### おわりに

新たに確立されたT細胞分化系列であるTh17細胞は、高い炎症惹起能を有し、種々のヒト慢性炎症性疾患の病態形成に関与していることが示唆されている。Th17細胞が発現するケモカインレセプターは、基礎研究において非常に有用なバイオマーカーとなっているだけでなく、慢性炎症性疾患の診断への利用や、Th17細胞の制御を介する新規治療標的としての可能性も有している。

### References

- 1) Sato W, Aranami T, Yamamura T : Cutting edge : Human Th17 cells are identified as bearing CCR2<sup>+</sup>CCR5<sup>-</sup> phenotype. *J Immunol* 178 : 7525-7529, 2007
- 2) Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J et al : Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 8 : 639-646, 2007
- 3) Bettelli E, Carrier Y, Gao W et al : Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 441 : 235-238, 2006
- 4) Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L et al : The orphan nuclear receptor ROR  $\gamma$  t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17<sup>+</sup> T helper cells. *Cell* 126 : 1121-1133, 2006
- 5) Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C et al : IL-21 and TGF- $\beta$  are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature* 454 : 350-352, 2008
- 6) Manel N, Unutmaz D, Littman DR : The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming



- growth factor- $\beta$  and induction of the nuclear receptor ROR $\gamma$ t. *Nat Immunol* 9 : 641-649, 2008
- 7) Rivino L, Guarin P, Häringer B et al : CCR6 is expressed on an IL-10-producing, autoreactive memory T cell population with context-dependent regulatory function. *J Exp Med* 207 : 565-577, 2010
- 8) Wilson NJ, Boniface K, Chan JR et al : Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 8 : 950-957, 2007
- 9) Duhon T, Geiger R, Jarrossay D et al : Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 10 : 857-863, 2009
- 10) Krueger GG, Langley RG, Leonardi C et al : A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 356 : 580-592, 2007
- 11) Reboldi A, Coisne C, Baumjohann D et al : C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nat Immunol* 10 : 514-523, 2009

## 基礎 2

# 炎症と T 細胞サブセット

荒浪利昌 山村 隆

あらなみ としまさ, やまむら たかし: 国立精神・神経センター神経研究所 免疫研究部

### ● はじめに

ナイーブ T 細胞は, 特異的な抗原に遭遇し活性化されると, 特徴的なサイトカインを産生する細胞集団へと分化する。永年にわたって信奉された Th1-Th2 モデルでは, T helper type 1 (Th1) 細胞と Th2 細胞という二極に分化した細胞集団によって, 免疫現象の多くが説明されてきた。Th1 細胞はインターロイキン (IL)-12 の存在下で誘導されインターフェロン (IFN)- $\gamma$  を産生する細胞であり, ウイルスなどの細胞内病原体を駆逐する。一方, Th2 細胞は IL-4 の存在下で誘導され, IL-4, IL-5, IL-13 などの Th2 サイトカインの産生を介して, B 細胞増殖, IgE 産生などを誘導し, 寄生虫感染の排除において重要な役割を果たす。多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) などの臓器特異的自己免疫疾患では Th1 優位であり, 一方, アレルギー疾患は Th2 優位とされてきた。ところが, MS の動物モデルの解析から, IL-17 を産生する T 細胞が病態形成に重要な役割を果たしており, それが Th1 や Th2 細胞とは異なる分化系列に属する細胞であることが証明され, Th17 細胞と名付けられた。本稿では, Th17 細胞を中心に, 最近報告された新規 T 細胞サブセットの分化機構および炎症病態における役割を概説する。

### ● Th17 細胞の炎症における役割

IL-17 は 1993 年に活性化 T 細胞において同定されたサイトカインで, 現在 IL-17 A から F まで 6 種類のファミリー分子が同定されている。IL-17 A および F が Th17 細胞から産生され, 通常単に IL-17 という場合, IL-17 A を指す。IL-17 の生物学的活性は多岐にわたるが, 中心的な作用は好中球の活性化と遊走を促進する作用と, TNF- $\alpha$  や MCP-1 などの炎症性サイトカイン/ケモカイン誘導作用である<sup>1)</sup>。このような IL-17 に特徴的な, 強力な自然免疫系細胞の動員・活性化作用は, 慢性炎症において重要であると考えられる。Th17 細胞は IL-17 以外にも特徴的サイトカインとして, IL-21 や IL-22 を産生する。IL-22 は乾癬病態での働きが示唆されている<sup>2)</sup>。

Th17 細胞が疾患を惹起あるいは増悪させる可能性が, MS, 関節リウマチ (RA), 炎症性腸疾患 (IBD), 乾癬や, その動物モデルで報告されている。実際, Th17 細胞の維持や増殖に必須である IL-23 の欠損マウスにおいて, MS や RA の動物モデルは発症せず, Th1 細胞の誘導に必須な IL-12 の欠損マウスでは重篤な病気が起こる<sup>3,4)</sup>。乾癬患者の皮膚では, IL-17 や IL-23 の発現が上昇しており<sup>5)</sup>, IL-12 と IL-23 の共通サブユニットに対する中和抗体は, 大規模臨床試験において乾癬症状を有意に抑制し

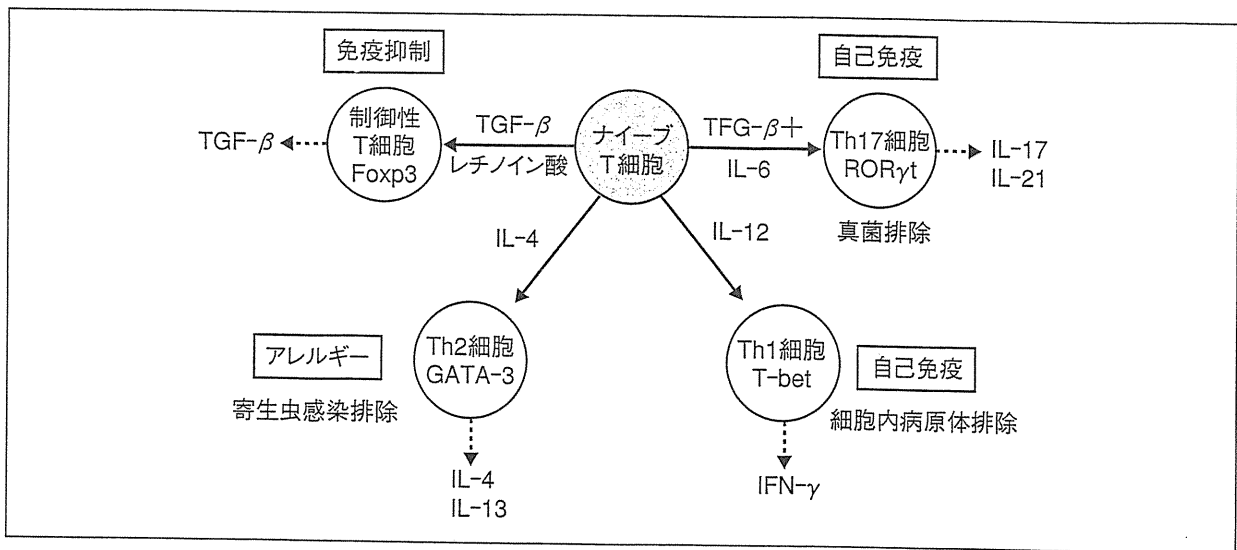


図 1 T 細胞サブセットのまとめ

T 細胞サブセットの誘導に関与する因子および T 細胞サブセットが産生するサイトカイン, 必須の転写因子の関係を図示した。

た<sup>6)</sup>。また, IBD 病巣から分離したリンパ球において, Th17 細胞の増加が認められ<sup>7)</sup>, 一塩基多型解析から IL-23 受容体の遺伝子変異がクローン病の危険因子であると報告されている<sup>8)</sup>。以上の結果から, 自己免疫性あるいは慢性炎症性疾患において, Th17 細胞が病態形成に重要な役割を果たしていることが推測されている。

### ● Th17 細胞分化制御機構

マウスでは, ナイーブ T 細胞を TGF-β 存在下で刺激すると制御性 T 細胞 (induced T regulatory cells: iTreg とよばれる) へ分化するが, IL-6 と TGF-β 存在下で刺激すると Th17 細胞へ分化する (図 1)<sup>9)</sup>。IL-6 の有無によって, Th17 細胞または iTreg への分化誘導が決定づけられることはきわめて重要である。Th1 細胞, Th2 細胞, および iTreg 細胞のそれぞれの分化には, T-bet, GATA-3, Foxp3 という転写因子が必須の役割を果たしていることが証明されていたが, Th17 細胞分化においては RORγt が必須の転写因子であることが判明した<sup>10)</sup>。このほかにも Th17 細胞分化に影響を与える因子として, ビタミン A 代謝産物であるレチノイン酸 (retinoic acid) は, TGF-β による Foxp3 発現を促進することで, iTreg 細胞への分化を促進し,

Th17 細胞分化を抑制する<sup>11)</sup>。なお, 当初 Th17 細胞分化に重要と考えられた IL-23 は, 分化自体には関与せず, Th17 細胞の維持あるいは増殖に重要であると考えられている。

マウス Th17 細胞の研究にならない, ヒト Th17 細胞の特徴や分化機構に関する解析も盛んに行われている。Acosta-Rodriguez らとわれわれ<sup>12,13)</sup> は, ヒト Th17 細胞が特異的に発現するケモカイン受容体の存在を明らかにした。なお, *in vitro* での Th17 細胞分化機構に関しては, マウスとヒトでの違いが報告されており, ヒト Th17 細胞研究におけるヒト材料を用いた独自の研究の重要性が示唆される。

### ● T 細胞サブセットの広がり, Th9 細胞

最近になって, ナイーブ T 細胞を TGF-β と IL-4 存在下で培養すると, IL-9 を産生する T 細胞が誘導されることが発見され, この IL-9 産生細胞を Th9 細胞と命名することが提唱された<sup>14,15)</sup>。IL-9 は, 制御性 T 細胞と Th2 細胞が産生するサイトカインで, 肥満細胞の分化を促進する作用と, 好酸球を炎症局所へ遊走させる働きが報告されている。当初, この T 細胞サブセットは, 動物モデルの IBD および末梢神経炎を増悪させる可能性が示唆されたが, その後制御性 T 細胞機能の増強を介して中枢神経炎



症を軽減する働きも報告されており、その役割については今後の検討が必要であると考えられる。また、ヒト皮膚から分離されたメモリー T 細胞中に、IL-22 産生能を有し、IL-17 あるいは IFN- $\gamma$  を産生しない T 細胞サブセットも報告されており、乾癬病態での重要性が注目されている<sup>16)</sup>。今後も新しい T 細胞サブセットが発見される可能性がある。

## ● まとめ

自己免疫および慢性炎症性疾患の病態研究では、Th17 細胞解析は最も重要な分野のひとつとなっている。自己免疫疾患の新規治療法の確立には、今後も T 細胞サブセットの分化機構研究が重要であると考えられる。

## 文献

- 1) Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004 ; 21 : 467-76.
- 2) Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T (H) 17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007 ; 445 : 648-51.
- 3) Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003 ; 421 : 744-8.
- 4) Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003 ; 198 : 1951-7.
- 5) Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 950-7.
- 6) Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 580-92.
- 7) Rovedatti L, Kudo T, Biancheri P, et al. Differential regulation of interleukin 17 and interferon  $\{\gamma\}$  production in inflammatory bowel disease. *Gut* 2009 ; 58 : 1629-36.
- 8) Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006 ; 314 : 1461-3.
- 9) Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006 ; 441 : 235-8.
- 10) Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+T helper cells. *Cell* 2006 ; 126 : 1121-33.
- 11) Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007 ; 317 : 256-60.
- 12) Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 639-46.
- 13) Sato W, Aranami T, Yamamura T. Cutting edge : Human Th17 cells are identified as bearing CCR2+ CCR5- phenotype. *J Immunol* 2007 ; 178 : 7525-9.
- 14) Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, et al. Transforming growth factor- $\beta$  'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 2008 ; 9 : 1341-6.
- 15) Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, et al. IL-4 inhibits TGF- $\beta$ -induced Foxp3+T cells and, together with TGF- $\beta$ , generates IL-9+IL-10+Foxp3 (-) effector T cells. *Nat Immunol* 2008 ; 9 : 1347-55.
- 16) Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 857-63.

# Cutting Edge

## ustekinumabの有効性と疾患

吉村 元

国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

大木伸司

国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部室長

### はじめに

従来、多発性硬化症や炎症性腸疾患などの自己免疫疾患に関与する自己反応性T細胞集団としては1型ヘルパーT細胞(Th1細胞)の重要性がいわれてきた。しかし、近年IL-17産生性ヘルパーT細胞(Th17細胞)が新たなヘルパーT細胞サブセットとして同定され、Th1細胞よりもTh17細胞のほうがより高い自己免疫疾患惹起性を有することが明らかとなった。ustekinumabはTh1細胞とTh17細胞の分化や増殖に重要な役割を果たすIL-12とIL-23に共通するp40サブユニットに対する中和抗体であり、Th1、Th17細胞が関与する自己免疫疾患に対する効果が期待されている。本稿では、ustekinumabの各種自己免疫疾患に対する有効性について諸外国の臨床試験の結果を紹介するとともに、これらの疾患とIL-12/IL-23とのかかわりについて概説する。

### IL-12とIL-23

IL-12とIL-23は、ともにToll様受容体刺激などに反応して樹状細胞やマクロファージといった抗原提示細胞から産生されるサイトカインである。IL-12は、抗原刺激時にナイーブT細胞に作用して、IFN- $\gamma$ 産生性のTh1細胞に分化させる。一方、IL-23はナイーブT細胞から分化したTh17細胞に作用して、これを安定化、維持する機能がある(図1)。IL-12とIL-23はいず

れも2つのサブユニットからなるヘテロダイマーで、共通するp40サブユニットにp35(IL-12)あるいはp19(IL-23)が会合している(図2)。ヒト免疫グロブリントランスジェニックマウスから作られた完全ヒト化IgG1 $\kappa$ 抗体であるustekinumabは、p40サブユニットに対する中和抗体であることから、Th1細胞のみならずTh17細胞の増殖や機能も抑制すると考えられ、これらのT細胞サブセットが病態に関与する自己免疫疾患に対する有効性が期待される。

### クローン病に対するustekinumabの効果

活動性クローン病患者の回腸生検検体においてはIL-23とIL-17A、IL-6の発現が増加しており、便中のIL-17濃度も増加している。また、IL-23受容体(IL-23R)の遺伝子多型がクローン病の疾患感受性と強く関連していることも明らかとなっている。さらに、クローン病患者の腸管に存在する炎症性T細胞はIL-17と同時にIFN- $\gamma$ も産生しており、Th1細胞とTh17細胞の表現型を共有していることから<sup>1)</sup>、Th17細胞だけでなくTh1細胞の機能も制御することができるp40サブユニットを治療標的とすることで、より効果的なクローン病の治療効果が期待できる。

これらの基礎研究の結果に基づいて、2000年から2002年にかけて活動性クローン病患者79名に対するATB-874(ヒト抗体ファージディスプレイライブラリー

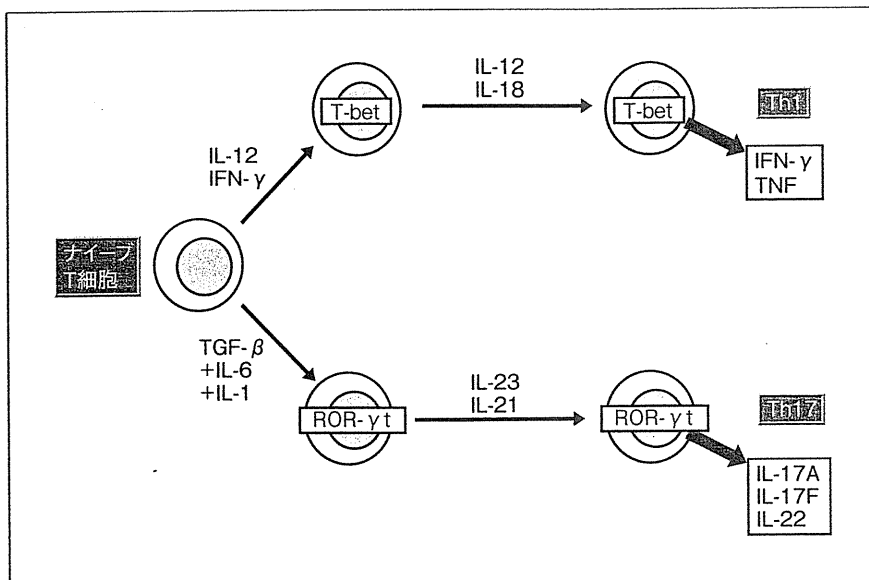


図1 Th1細胞とTh17細胞の分化  
 黒字はサイトカイン，黄字は各T細胞サブセットに特異的な転写因子。

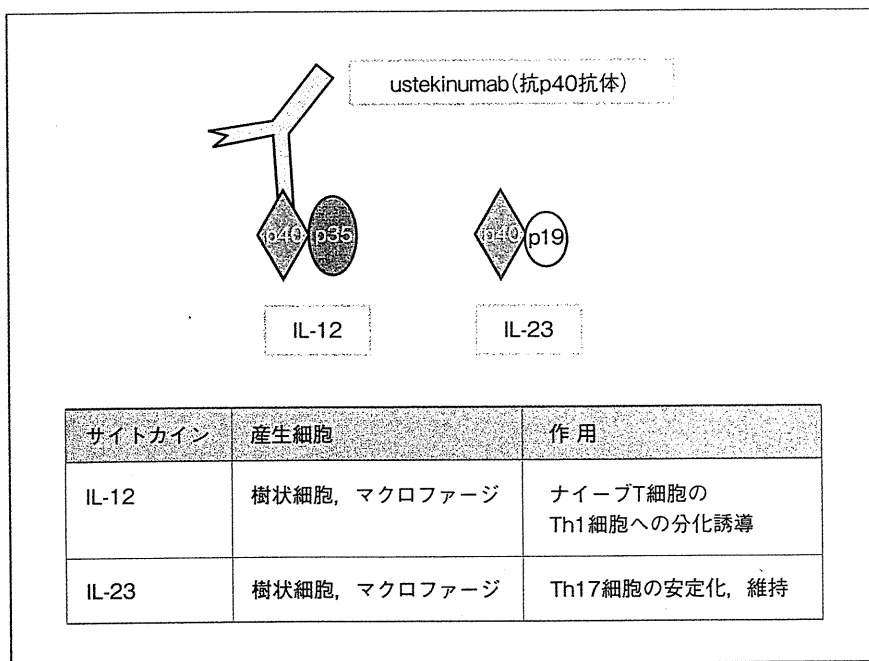


図2 IL-12とIL-23の構造・作用とustekinumab

から分離，最適化された完全ヒト化抗p40(IgG1 $\lambda$ )抗体，ustekinumabとは異なる)の臨床試験が行われた<sup>2)</sup>。その結果，ATB-874投与群において疾患活動性の有意な低下が認められ，主な副作用としてはATB-874投与群において皮下注射部位の局所反応が高率にみら

れた以外はプラセボ群と差はなかった。また，中等症から重症のクローン病患者に対するustekinumabの臨床試験においても同様に有効性が証明され，さらにこの試験ではTNF阻害薬の無効な患者に対してもustekinumabが有効である可能性が示唆された<sup>3)</sup>。

## 尋常性乾癬に対するustekinumabの効果

IL-23をマウスに皮内注射すると乾癬様の病変を生じることから、乾癬の病態形成にはIL-23がかかわると考えられた。さらに、乾癬患者の皮膚病巣ではp40とp19の発現が増加しており、IL-12BとIL-23Rの遺伝子多型が乾癬の発症リスクと相関していることが明らかとなっている。

これらを根拠として、2003年から2005年にかけて尋常性乾癬に対するustekinumabの第II相臨床試験が行われた<sup>4)</sup>。320名の中等症から重症の尋常性乾癬患者を用量別に4群のustekinumab投与群とプラセボ群に無作為に割り付け、32週間のフォローアップを行ったところ、いずれの用量のustekinumab投与群においても、乾癬病巣の範囲や重症度において有意な改善を認めた。なお、ustekinumab投与により重篤な副作用の発生率の上昇は認めなかった。また、ABT-874も第II相臨床試験において尋常性乾癬に対する有効性が示されている<sup>5)</sup>。さらにこれらの効果は、現在尋常性乾癬に対して使用可能なTNF阻害薬(アダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ)や、ヒトLFA-3/IgG1融合蛋白(alefacept)、抗CD11aモノクローナル抗体(efalizumab)と比べても遜色なく有効なものであった。

## 多発性硬化症に対するustekinumabの効果

多発性硬化症(Multiple Sclerosis; MS)の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(Experimental Autoimmune Encephalomyelitis; EAE)においては、p35欠損マウスがEAE感受性であるのに対して、p40欠損マウスとp19欠損マウスがEAE耐性であることから<sup>6)</sup>、病態の成立にはIL-12よりもむしろIL-23が重要であることが明らかとなっている。さらに、p40に対する抗体がEAEの病態抑制に有効であることも示されている<sup>7)</sup>。ヒトにおいてもMSの急性期脱髄巣で

IL-6とIL-17の転写産物が増加しており、免疫組織化学的にp40とp19が検出されており、MSの病態形成にIL-23が関与する可能性が示されている。

以上のような事実に基づいて、2004年から2006年にかけて再発寛解型MSに対するustekinumabの第II相臨床試験が行われた<sup>8)</sup>。249名のMS患者を用量別に4群のustekinumab投与群とプラセボ群に無作為に割り付け、37週間のフォローアップを行った。しかし、いずれの用量のustekinumab投与群においても、一次エンドポイントであるMRI T1強調画像での新たなガドリニウム造影病変の出現数はプラセボ群と変わらなかった。なお、ustekinumab投与による重篤な副作用はおおむね認めなかった。

動物モデルでは有効であったにもかかわらず、今回の臨床試験でustekinumabの有効性を見出せなかった理由についてはいくつかの考察がなされている<sup>9,10)</sup>。ひとつは対象患者の問題である。EAEにおいてはIL-23は病態の誘導には必須であるが、病態の維持にはあまり関与しないと考えられており、p40に対する抗体も病初期に投与されて効果を得ている。本臨床試験には罹病期間が長く後遺症の重い患者も含まれており、このためにustekinumabの有効性がみえにくくなった可能性がある。この場合、病初期のMS患者のみを対象とした臨床試験を行えば、有効性が見出せる可能性がある。もうひとつは、EAEとMSの根本的な病態の違いにその理由を求めるものである。すなわち、中枢神経の外部での免疫によって誘導されるEAEとは異なり、MSでは中枢神経内部での免疫反応が主体であるため、MSの病態抑制には投与された中和抗体が十分に中枢神経内に到達する必要がある。しかし、本臨床試験では血液脳関門の破綻を示唆するガドリニウム造影病変を患者の半数未満にしか認めず、抗体が中枢神経内に到達できなかった可能性がある。この場合には、抗体を血液脳関門を越えてMS病巣に効率よく到達させる方法の開発が必要となる。また、Th1細胞とTh17細胞の分化は互いに拮抗する可能性があるため、ustekinumab投与によって本当にTh1細胞とTh17細胞の両者の機能を抑制できたのかにつ



# Cutting Edge

いても再検討する必要がある。

## まとめ

諸外国の臨床試験の結果から、現在のところ ustekinumab はクローン病と尋常性乾癬に対しては有効であると考えられる。また、基礎研究の結果も合わせると、これらの疾患の病態に IL-12/IL-23 が関与していることはほぼ確実である。一方、MS に対しては ustekinumab の有効性が示されなかったが、本当にすべての MS 患者に対して無効であるのかに関しては、MS の病態への IL-12/IL-23 の関与の有無を含めて、現時点では慎重に判断する必要がある。

いずれにしても、これまでの臨床試験の結果から ustekinumab は安全性の高い薬剤であることがわかっており、将来的には多くの自己免疫疾患患者に対して大きな福音となる可能性のある薬剤である。今後は関節リウマチ(RA)など、IL-12/IL-23 の病態への関与が予想されているほかの自己免疫疾患に対する有効性についても検討されることが望まれる。

## References

- 1) Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V et al : Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med* 204 : 1849-1861, 2007
- 2) Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L et al : Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 351 : 2069-2079, 2004
- 3) Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN et al : A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 135 : 1130-1141, 2008
- 4) Krueger GG, Langley RG, Leonardi C et al : A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 356 : 580-592, 2007
- 5) Kimball AB, Gordon KB, Langley RG et al : Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* 144 : 200-207, 2008
- 6) Cua DJ, Sherlock J, Chen Y et al : Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 421 : 744-748, 2003
- 7) 't Hart BA, Brok HP, Remarque E et al : Suppression of ongoing disease in a nonhuman primate model of multiple sclerosis by a human anti-human IL-12p40 antibody. *J Immunol* 175 : 4761-4768, 2005
- 8) Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A et al : Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 7 : 796-804, 2008
- 9) Longbrake EE, Racke MK : Why did IL-12/IL-23 antibody therapy fail in multiple sclerosis? *Expert Rev Neurother* 9 : 319-321, 2009
- 10) Steinman L : Miex results with modulation of T<sub>H</sub>-17 cells in human autoimmune diseases. *Nat Immunol* 11 : 41-44, 2010

## <Special Article> 免疫性神経疾患の免疫学

能登大介 山村 隆\*

### 要 旨

- 近年、Th17 細胞などの新たなリンパ球サブセットの発見により、免疫性疾患の病態解明が進んでいる。
- Th17 細胞は IL-17 を産生する CD4 陽性ヘルパー T 細胞のサブセットであり、多発性硬化症の動物モデル実験的自己免疫性脳脊髄炎において、病態への関与が証明されている。
- 免疫学的特権部位とされてきた中枢神経系へのリンパ球の侵入機序についても、近年新たな知見が報告されており、多発性硬化症に代表される免疫性中枢神経疾患の病態機序の解明、新規治療法の開発につながる可能性がある。

### はじめに○

免疫性神経疾患は、病態がいまだ完全には解明されておらず、画期的な治療法もないため、その多くが難病に指定されている。基礎免疫の領域では Th17 細胞や Treg 細胞など新しいリンパ球サブセットの研究が大きく進展しており、免疫性神経疾患との関連についても多くの報告がある。また、中枢神経系は、従来、「免疫学的特権部位 (immunologically privileged site)」とされてきたが、そのような部位が、なぜ自己免疫疾患の主座になるのか明確ではなく、また中枢神経内の免疫応答の詳細については不明な点が多かった。しかし、近年、中枢神経系へリンパ球が侵入する機序についての新たな知見が次々と報告されている。本稿では、近年発見された Th17 細胞と代表的免

疫性神経疾患である多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) との関連、中枢神経系と獲得免疫系の関係について概説し、さらに中枢神経系へのリンパ球侵入機序について、最近の興味深い報告をもとに解説する。

### Th17 細胞と免疫性神経疾患○

CD4 陽性ヘルパー T 細胞は、獲得免疫系の中で中心的役割を担い、その正しい理解が重要である。活性化した CD4 陽性 T 細胞は、その分化に際し、樹状細胞、マクロファージなどの自然免疫系細胞が産生するさまざまなサイトカインの影響を受け、特徴的なサイトカイン産生パターンを呈する細胞へと分化する。そのサイトカイン産生パターンにより、CD4 陽性ヘルパー T 細胞は、Th1 細胞と Th2 細胞の二つに分かれると考えられてきた。Th1 細胞は、インターロイキン (IL)-12 の存在

\* D. Noto, T. Yamamura (部長) : 国立精神・神経センター免疫研究部 (☎187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1)。