

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

ガンマグロブリン大量療法における免疫調整作用について

研究分担者	野澤 和久	順天堂大学医学部膠原病内科 准教授
研究協力者	高崎 芳成	順天堂大学医学部附属順天堂医院 病院長
	松木 祐子	順天堂大学医学部膠原病内科 大学院生
	山口 絢子	順天堂大学医学部膠原病内科 助教

研究要旨

抗リン脂質抗体症候群は、習慣性流産を特徴とする不育症及び血栓症を特徴とする疾患である。現在、習慣性流産歴がある抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の流産の予防にはヘパリンをはじめとする抗凝固療法が標準的な治療となっているが、出血などの危険性があるためより安全性の高い治療法の開発が求められている。習慣性流産の原因には、種々の免疫異常が認められる事が報告されている事より、IVIg は、抗リン脂質抗体症候群合併不育症患者におけるサイトカインバランスの不整を改善する事により治療効果を発揮している可能性が示唆される。そこで、我々は IVIg のサイトカインに対する影響を過去の文献を調べ網羅的に解析して、どのような薬理作用で IVIg が不育症の治療に寄与するのかについて検討をおこなった。IVIg には各種サイトカイン制御を含む様々な免疫調節作用があり、IVIg による治療効果に寄与していると考えられたが、特に、IVIg には Th-1 細胞反応抑制及び Th-2 細胞反応増強効果が報告されており、この機序が習慣性流産治療に対する主な薬理作用と考えられた。また、ヒトの原因不明不育症においても、末梢血でも脱落膜でも TTh-17 が増加する事が報告されている (Wang et al. J Reprod Immunol 2008;84;164-170)。IVIg は TH-17 抑制作用効果を持つので、この点でも習慣性流産における免疫異常の是正に寄与していると考えられた。IVIg には補体や免疫複合体活性化による組織障害を抑える作用や Treg 増強作用も報告されているので、この点においても習慣性流産治療に寄与していると考えられた。それ以外にも IVIg はこれら以外の機序にても習慣性流産治療に対して薬理作用を有する可能性も考えられた。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体症候群は、習慣性流産を特徴とする不育症及び血栓症を特徴とする疾患である。現在、習慣性流産歴がある抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の流産の予防にはヘパリンをはじめとする抗凝固療法が標準的な治

療となっているが、出血などの危険性があるためより安全性の高い治療法の開発が求められている。

ガンマグロブリン大量療法 (IVIg) は低・無ガンマグロブリン血症や特発性血小板減少症、重症感染症、川崎病などに保険

適応のある治療法であるが、その薬理作用については不明な点が多い。IVIgは、近年国内外で難治性自己免疫性疾患や難治性習慣流産に対しても有用である可能性が示唆されており、抗血栓療法やステロイド製剤によっても妊娠が安全に継続できない抗リン脂質抗体症候群合併不育症患者に対して、本治療の有効性が期待されている。現在、不育症に対する診療指針は確立しているとは言えず、拳児を希望し妊娠に至るも出産に結び付かない不育症患者も数多く存在する。その中で本治療の有効性が証明されれば、重要な意義があると言える。

習慣性流産の妊娠におけるサイトカインの役割に関してはWegmannらによると、正常妊娠では胎児胎盤系はIL4、IL5やIL10などのTh2 - typeのサイトカインを分泌しTh2優位な状態にあるとされ(Wegmann TG et al , Immunol Today 14 : 353 - 356 , 1993)、Th1 typeサイトカインは流産に、Th2 typeサイトカインは妊娠維持に関与すると考えられている。習慣性流産の原因には、種々の免疫異常が認められる事が報告されている事より、IVIgは、抗リン脂質抗体症候群合併不育症患者におけるサイトカインバランスの不整を改善する事により治療効果を発揮している可能性が示唆される。そこで、我々はIVIgのサイトカインに対する影響を過去の文献を調べ網羅的に解析して、どのような薬理作用でIVIgが不育症の治療に寄与するのかについて、検討することを目的とした。

B. 研究方法

PubMed により、キーワードを「Intravenous immunoglobulin (IVIg)」

と「cytokine」

と設定して、過去に報告されている関連文献を網羅的に集めた。その集積された論文の中で、IVIgの薬理作用に関して免疫反応やサイトカインの関連性について記載されているものをさらに抽出して、各々の具体的な機序についてまとめた。

(倫理面への配慮)

当研究は、臨床検体を用いた物ではないため、患者の同意取得など倫理面に関する配慮の必要性は無いと判断した。

C. 研究結果

IVIgの免疫反応制御機構において下記の物が報告されていた。

- 1 . Fc 受容体への作用
 - マクロファージやエフェクター細胞における Fc 受容体阻害
 - 抗体依存性細胞傷害活性の誘導
 - 抑制性 Fc 受容体の誘導
- 2 . 抗炎症作用
 - 補体依存性組織障害の軽減
 - 免疫複合体を介する組織障害・炎症の軽減
 - 内皮細胞活性化の抑制
 - 微生物毒素の中和
- 3 . B 細胞への作用
 - Fc 受容体を介する抑制シグナル伝達
 - 抗体産生の抑制
 - 抗イディオタイプ抗体による中和
- 4 . T 細胞への作用
 - ヘルパーT 細胞からのサイトカイン産生抑制
 - T 細胞スーパー抗原の中和
- 5 . 細胞増殖への作用
 - リンパ球増殖反応抑制

アポトーシスの制御
などが報告されていた。

また、IVIgのサイトカイン制御における
関与としては、下記の報告があった。

1. Th-1 細胞反応抑制
2. Th-2 細胞反応増強
3. Th-17 細胞における IL-17 産生抑制
4. Treg (免疫調節性 T 細胞) における
TGF- β 、IL-10 産生抑制
5. マクロファージにおける TNF- α 産生抑
制
6. マクロファージにおける IL-6 産生抑
制
7. マクロファージにおける BAFF 産生抑
制
8. リンパ球からの GM-CSF 産生抑制
などの報告があった。

D. 考察

IVIgには各種サイトカイン制御を含む
様々な免疫調節作用があり、IVIgによる治
療効果に寄与していると考えられた。IVIg
は複数の作用機序がある事により、習慣性
流産治療に対しても複数の機序で作用して
いる可能性が高い。特に、IVIgにはTh-1
細胞反応抑制及びTh-2細胞反応増強効果
が報告されており、この機序が習慣性流産
治療に対する主な薬理作用と考えられた。
また、ヒトの原因不明不育症においても、
末梢血でも脱落膜でもTTh-17が増加する
事が報告されている(Wang et al. J Reprod
Immunol 2008;84;164-170)。IVIgはTh-17
抑制作用効果を持つので、この点でも習慣
性流産における免疫異常の是正に寄与して
いると考えられた。また、胎児は母体にと
って異物であるため、母体の免疫系は胎児

を許容するように変化するが、その中の重
要な機構のひとつとして、胎盤表面におけ
る補体制御分子の存在が知られている。も
しも、この補体制御分子の作用が障害され
たなら補体活性化の原因となり得る。IVIg
は補体や免疫複合体活性化による組織障害
を抑える作用も報告されているので、この
点においてもIVIgによる習慣性流産治療
に対する薬理作用になり得ると推察された。

また、妊娠における胎児抗原特異的免疫
寛容の誘導にTregの重要性が示唆されて
いるが、IVIgにはTreg増強作用も報告さ
れているので、この点においても習慣性流
産治療に寄与していると考えられた。

以上のことより習慣性流産治療に対する
IVIgの薬理作用として、これら以外の機序
の可能性もあるが、これについては今後の
研究が望まれる、

E. 結論

習慣性流産の治療に対して、理論的に
IVIg療法は有効であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yanagida M, Kawasaki M, Fujishiro M,
Miura M, Ikeda K, Nozawa K, Kaneko
H, Morimoto S, Takasaki Y, Ogawa H,
Takamori K, Sekigawa I. Serum
proteome analysis in patients with
rheumatoid arthritis receiving therapy
with tocilizumab: an anti-interleukin-6
receptor antibody. Biomed Res Int.
2013;2013:607137.doi:10.1155/2013/60
7137. Epub 2013 Aug 22. PubMed
PMID: 24058910.

2. Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Yamaguchi A, Ikeda K, Morimoto S, Iwabuchi K, Yanagida M, Ichinose S, Morioka M, Ogawa H, Takamori K, Takasaki Y, Sekigawa I. Inhibition of connective tissue growth factor ameliorates disease in a murine model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Jun;65(6):1477-86. doi: 10.1002/art.37902. PubMed PMID: 23436223.
- 2 . 学会発表
- 1 . Doe K, Nozawa K, Hiruma K, Yamada Y, Matsuki Y, Nakano S, Nakano H, Ikeda T, Ikegami T, Sekigawa I, Takasaki Y. Autoantibody to Chromatin Assembly Factor-1 Is a Novel Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus. The 5th East Asian Group of Rheumatology. The Plaza, Seoul, Korea. May, 31- June, 1, 2013.
2. Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Yamaguchi A, Ichinose S, Yanagida M, Iwabuchi K, Ikeda K, Morimoto S, Morioka M, Takasaki Y, Sekigawa I. Blockade of CTGF Restores Aberrant Osteoclastogenesis in Collagen Induced Arthritis [CIA] Mice Through Inhibition of Th-17 Differentiation. The 5th East Asian Group of Rheumatology. The Plaza, Seoul, Korea. May 31- June 1, 2013.
3. 土江健太郎, 野澤和久, 蛭間香織, 松木祐子, 仲野総一郎, 高崎芳成. 自己抗体全身性エリテマトーデスにおける新規自己抗原である Chromatin assembly factor-1(CAF-1)に対する自己免疫応答について. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会.京都, 2013.4.18-20.
- 4 . 土江健太郎, 野澤和久, 蛭間香織, 松木祐子, 仲野総一郎, 高崎芳成: 全身性エリテマトーデスにおける新規自己抗原である Chromatin assembly factor-1(CAF-1)に対する自己免疫応答. 第 34 回日本炎症・再生医学会. 京都, 2013.7.2-3.
- 5 . 土江健太郎, 野澤和久, 宮下知子, 小沼心, 名切裕, 天野浩文, 森本真司, 山路健, 田村直人, 高崎芳成. ループス腎炎に対するクロリムス、ミゾリピン併用療法の有効性 .第 41 回日本臨床免疫学会 .山口, 2013.11.27-29
- 6 . 野澤和久, 鈴木淳, 渡辺崇, 多田久里守, 山路健, 田村直人, 高崎芳成. 急速に増大する多発性肺結節影を呈した SLE の 1 例. 日本内科学会関東地方会 598 回. 東京, 2013.7.21.
- 7 . 野澤和久, 山口絢子, 渡邊崇, 多田久里守, 山路健, 田村直人, 高崎芳成: 難治性血小板減少症に対してトロンボポチン受容体作動薬が有効であった混合性結合組織病の一例. 第 24 回日本リウマチ学会・関東支部学術集会. 東京, 2013.12.7.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
- 1 . 特許取得
なし
- 2 . 実用新案登録
なし
- 3 . その他
なし