

I. 生物学的製剤による関節リウマチ治療のパラダイムシフト

京都大学大学院医学研究科内科学講座

臨床免疫学 教授

三森 経世

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) は関節滑膜の炎症性増殖により全身の慢性・持続性・破壊性関節炎を主症状とする疾患であり、年余にわたって再燃を繰り返しながら関節が破壊されてゆき重い機能障害を残す。また、RA は様々な臓器病変 (関節外症状) を伴い、リウマトイド因子をはじめとする種々の自己抗体産生を特徴とする全身性自己免疫疾患である。RA は生命予後が比較的良い疾患と考えられがちであるが、RA 患者の平均余命は健常人に比して約10年短いという統計があり、無治療の RA 患者の約半数は発症から10年後に寝たきりまたは車椅子生活に陥るといった報告もある。RA の骨関節破壊は発症から2年以内での進行が特に早いことが明らかにされており、従来想定されていたよりも早期の強力な治療介入が必要と考えられている。

RA の治療は近年格段に進歩し、特に RA の病態に関わる TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカイン活性や免疫細胞機能分子をピンポイントで制御する蛋白質製剤 (生物学的製剤) が続々と開発され、寛解導入および骨関節破壊の抑制に多大な効果を上げている。我国では RA に適応のある生物学的製剤として現在までに、インフリキシマブ (キメラ型抗 TNF- α 抗体)、エタネルセプト (可溶性 TNF レセプター融合蛋白)、アダリムマブ (完全ヒト型抗 TNF- α 抗体)、トシリズマブ (ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体)、オレンシア (CTLA4 融合蛋白)、ゴリムマブ (完全ヒト型抗 TNF- α 抗体) の6種類が認可された。これらの生物学的製剤を含めた強力な治療法の早期導入により、RA を寛解させ関節破壊を抑制して機能障害の出現を阻止すべきとの考えが既に認識されつつある。また、より早期の RA 診断を可能とする新たな診断基準が策定され、より高いレベルの治療目標 (寛解基準) も設定されて、RA の治療戦略は今やパラダイムシフトを迎えている。

しかし、RA の早期診断は必ずしも容易ではなく、RA の診断基準を満たさない関節炎患者の治療方針は必ずしも定まっていない。その中で、RA の新たな血清マーカーとして注目されるシトルリン化蛋白に対する自己抗体 (Anti-citullinated protein antibodies: ACPA) は、RA における感度・特異度に優れ、発症早期から陽性となる例も多く、また関節破壊における予後予測因子と考えられることから、RA の早期診断のみならず治療方針決定のための有力なバイオマーカーとして活用できる可能性がある。

今後のリウマチ診療においては RA をいかに早期に診断し、予後を予測し、従来の薬剤に加えて生物学的製剤をいかに適切に用いてゆくかが極めて重要となろう。

II. 皮膚免疫難病に対する分子標的療法の現状と未来

慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室 教授
天谷 雅行

皮膚には実に多くの炎症性疾患が存在する。ひとつの臓器でこれほど多様な疾患を持つ臓器は他にないであろう。皮膚科の先人たちは皮疹の形状から疾患を分類し、異なる疾患として正確に記載してきた。「そんなに細かく分類して意味があるのか？」と疑問を投げかけられた時代もあった。ところが、現在、様々な炎症を分子の言葉で語るができる時代となり、「かたち」には意味があり、「かたち」の形成に関与する分子を標的とした治療法が現実のものとなっている。

尋常性天疱瘡は、皮膚、粘膜に存在する細胞間接着因子デスマogleイン3 (Dsg3) に対するIgG自己抗体により水疱、びらんが生じる疾患である。IgG自己抗体はB細胞により産生され、そのB細胞はT細胞の教育を受ける。天疱瘡モデルマウスより病的抗体産生が可能なDsg3反応性CD4⁺T細胞を単離し、Dsg3反応性TCR (Dsg3H1) トランスジェニックマウスが作成された。Dsg3H1T細胞は、Rag2^{-/-}レシピエントマウスに移入すると、ある状況下(Th2シフト)では、抗Dsg3 IgG抗体をB細胞に産生させ、天疱瘡を誘導した。IL4を特異的に阻害することにより、抗体産生は抑制され、天疱瘡の誘導は阻止された。また、別の状況下(Th1シフト)では、Dsg3H1T細胞が直接、皮膚、粘膜に浸潤し、interface dermatitisを誘導した。IFN γ を特異的に阻害することにより、interface dermatitisの出現は抑制された。Interface dermatitisは、扁平苔癬、薬疹、紅斑性狼瘡(LE)、GVHDなどの際に見られ、表皮真皮結合部にT細胞浸潤、角化細胞のアポトーシスを認める皮膚疾患群である。興味深いことに、Dsg3H1T細胞をTh17にシフトして、レシピエントマウスに移入すると、著明な好中球浸潤を表皮に示す尋常性乾癬様の所見を呈した。尋常性乾癬は、表皮細胞の増殖能亢進と好中球の表皮内浸潤を認める慢性難治性炎症性角化症である。これらの観察事項は、表皮細胞の産生する蛋白に対する自己反応性のCD4⁺T細胞が、異なるサブタイプにシフトすることにより種々の皮膚の炎症性疾患を誘導する可能性を示している。一見多様に見える皮膚疾患においても、その背後にある病態は単純なロジックで説明できる可能性を示唆している。

本講演では、種々の皮膚免疫難病に対する分子標的療法の現状を述べるとともに、基礎研究から明らかになった事実をもとにどのような未来があるのか、概説したい。

Ⅲ. 免疫異常からみた炎症性腸疾患とその免疫統御療法

慶應義塾大学医学部 内科学（消化器）教室 教授

日比 紀文

豊富な免疫装置で形成されている腸管は、免疫学的機序の面において非常に特異な臓器であり、常に食物や腸内細菌などの抗原物質に暴露されているにも関わらず、免疫応答を制御するシステムが構築されており、過剰な炎症反応を抑制している。一方、クローン病や潰瘍性大腸炎といった炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease; IBD）では、この免疫寛容が破綻し、慢性的な炎症が生じている。2011年度における厚生労働省特定疾患登録者数は、クローン病が3万人超、潰瘍性大腸炎では13万人を上回っており、年々増加傾向にある。今や、IBDはcommon diseaseと云える代表的な慢性炎症疾患であり、その病態や治療法については専門医のみならず一般消化器内科医においても広く情報を共有すべきといえる。

IBDの病態は完全に解明されていないが、疾患感受性遺伝子によって規定される遺伝学的背景と食事や衛生環境といった環境因子が複雑に絡み合って過剰な免疫応答が惹起され慢性炎症が発症すると考えられている。特に腸内細菌に対する免疫応答の制御異常が近年注目されている。IBDにおいては腸管局所で免疫担当細胞からの炎症性サイトカインの産生が亢進している。そのため炎症性サイトカインやそれを産生する免疫担当細胞を標的とした免疫統御療法が治療の中心となっている。特に抗TNF α 抗体製剤をはじめとする生物学的製剤の登場はIBD治療ストラテジーを大きく変えつつあり、臨床症状の改善のみでなく内視鏡的寛解を含めたより深い寛解の必要性が提唱されるようになった。抗TNF α 抗体製剤の成功に続き、さまざまな炎症性サイトカインに対する抗体製剤が開発されつつあり、またリンパ球の腸管へのホーミングを阻害する抗体製剤や低分子化合物も開発されている。また我が国で開発されたカルシニューリン阻害剤であるタクロリムスも難治性潰瘍性大腸炎治療に適応となった。薬物治療以外にも末梢血中の顆粒球や単球を除去する白血球除去療法も我が国から発信され、安全性の高い治療法として用いられている。このように多くの選択肢が存在するなかで、どのような患者にどのような治療が最も有効かを明らかにし治療の個別化を図ることが今後の重要な課題であると考えられ、そのためにも本疾患全体さらには個々の患者の病態を把握し、適切な治療に当たることが重要である。

16:30~18:00

特別講演 IL-6；自己免疫疾患の発症機構と治療法の開発

大阪大学免疫学フロンティア研究センター

免疫機能統御学 教授

岸本 忠三

IL-6 は多様な機能を持つサイトカインの1つであり、多種の細胞組織から産生される。IL-6 の恒常的異常産生は関節リウマチをはじめとする種々の慢性炎症疾患に認められる。IL-6 のシグナルをブロックする抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）は関節リウマチをはじめとする多くの炎症性自己免疫疾患に著明な治療効果を発揮し、これら疾患の治療にパラダイムシフトを引き起こしたといわれている。

残るのは2つの問いかけである。1つはIL-6の異常産生は何故自己免疫疾患の症状を引き起こすのかという問いかけであり、他の1つはIL-6の異常産生は何故起こるのかという問題である。これらの問題に解答が与えられる時、100年以上前に Paul Ehrlich が提唱した “Horror Autotoxicus” という問題に1つの解を与えることが出来るであろう。

ここでは第1の問題に関してIL-6によるTh17細胞の誘導とそれに関与するAhr（Aryl hydrocarbon receptor）及びmicro RNA に関しての最近の知見を紹介する。

第2に最も重要な問いかけである何故IL-6の異常産生が起こるのかという問題に関して、最近我々が発見したIL-6 mRNAの3'UTRに結合してIL-6 mRNAを安定化する分子、Arid 5Aについて述べる。この分子はLPSやIL-6の刺激によりマクロファージやTリンパ球に発現し、IL-6 mRNAを特異的に安定化させることによりIL-6の異常産生を誘導する。IL-6 mRNAを分解するRignase-1と拮抗的に作用し、その作用を打ち消す。この2つの分子のバランスの異常がおそらく自己免疫疾患の発症に重要な役割を果たすと思われる。

IL-6の発見からその異常産生によって起こる疾患の治療法開発へと進んだ我々の研究は何故自己免疫疾患が起こるかという核心に向かって進みつつある。