

第29回 シスメックス血液学セミナー／質疑応答

2. 自己免疫疾患の病態と自己反応性T細胞

桑名 正隆

【司会】 桑名先生，どうもありがとうございました。漫画を入れて楽しく解説していただきましたので，難しいお話でしたが，よく理解できました。

それでは，また，順に質問にお答えをお願いします。東京会場の最初の質問は，ITPの中に，ヘリコバクターピロリ感染が直接の原因と見られる症例が多いのですが，自己の潜在性エピトープを認識するT細胞と自己血小板の関係は，どのように考えるとよいか，というものです。桑名先生，いかがでしょうか。

【桑名】 現象論として，ヘリコバクターピロリを保菌しているITP患者に，標準的な除菌療法を行って除菌に成功すると，約6割の患者で血小板が増えることは，一般的に広く知られています。しかし，ヘリコバクターピロリを除菌することがITPの治療になるメカニズムは，現状ではまだ分かっていません。ただし，この現象の解釈の際に注意していただきたい点は，ITPの患者におけるヘリコバクターピロリの保菌率は，一般人口におけるヘリコバクターピロリの保菌率と同じことです。したがって，ヘリコバクターピロリが感染したからITPが起こるという直接的なつながりではなく，ITPの病態にヘリコバクターピロリの感染が何らかのメカニズムを通じてポジティブに影響を及ぼしているという理解をすべきと考えています。

では，それがどのようなプロセスなのかということ，我々の研究室でも興味を持って今調べているところです。単純に考えるとヘリコバクターピロリと血小板抗原の交差反応が考えやすいのですが，今まで我々がいろいろな形でアプローチした結果では，そのような証明は得られていません。

それから，潜在性エピトープという面で考えた場合に，ヘリコバクターピロリが，何らかの形で血小板抗原の潜在性エピトープの発現を誘導するという可能性も，十分あり得るのではないかと考えています。

【司会】 二つめの質問です。これは自己免疫を誘導する抗原の一つである凝固因子インヒビターに関するものです。後天性凝固インヒビターのほとんどが第VⅢ因子に対するものです。他の因子に対するものは，ほとんどありません。なぜ，第VⅢ因子に対する自己抗体がしやすいのか，たとえば，抗原提示細胞により，非自己として提示されやすいということなのかという質問です。

【桑名】 非常に難しい質問だと思います。我々の体には，何万という自己抗原が存在するわけですが，そのすべてに対して自己免疫現象が誘導されるわけではありません。したがって，ある特定の自己抗原が，自己免疫の標的になりやすいこととなります。例えば，血小板の膜表面分子にはたくさんの種類がありますが，その中では，GPⅡb/ⅢaがITPにおいて主要な自己抗原になります。その他の，例えばGPⅠa/Ⅱa，GPⅤなどが標的になることは非常にまれですので，何らかの自己抗原へのなりやすさを規定している要因が存在します。

それらに関しては，様々な可能性があります。例えば，ある特定の自己抗原は，何らかの形で構造修飾を受けやすい。あるいは，外来蛋白も含めて，他の蛋白に結合しやすい。あるいは，それらがある特殊な病態において，非常に大量に抗原提示細胞に取り込まれるようなことが起こる。おそらく，このような複合した要因が関連して自己抗原へのなりやすさが規定されているのだと思います。

私自身，第VⅢ因子のインヒビターの誘導に関わるT細胞の検討をしたことがないので，明確なお答えはできませんが，一つの要因として，抗原の絶対量が関係している可能性があります。例えば，先ほどの血小板膜蛋白に関しても，GPⅡb/Ⅲaは血小板膜表面上に最も発現分子数が多い蛋白です。したがって，血小板そのものが免疫原になったときに，当然，発現量が多いということは一つの自己免疫が起こりやすい理由になりえる

かもしれません。私自身も興味があるので、もし症例数がたくさんあれば、第VⅢ因子を認識するT細胞の検討をしてみたいと思います。

【司会】 ありがとうございます。次はシドニー会場から質問があるようです。シドニー会場、どうぞ。

【シドニー会場】 B型肝炎に対してワクチン接種をすることによって、潜在性エピトープの集積が高まり、自己抗体の産生につながるのでしょうか。

【桑名】 B型肝炎ウイルスの感染によって、一過性の自己免疫現象が見られるという報告を見たことはあります。しかし、ワクチンでどうかということに関しては、知らないだけなのかもしれませんが、そのような報告は知りません。

確かに、ウイルス感染によって様々な形で自己抗原の構造が修飾される、あるいはウイルス抗原と複合体を作るということで、自己免疫現象が誘発されることはありえると思います。特にC型肝炎ウイルスに関しては、臨床的に、様々な自己免疫疾患を合併することが知られていると思います。

ただし、ワクチン接種による免疫原性は、実際の感染に比べてかなり低いと思われます。ワクチン療法で、自己免疫、例えばITPが特定のおたふくかぜの生ワクチン接種後に誘発されることがあります。しかし、それは生ワクチンの場合であって、B型肝炎のようにその不活化、あるいはコンポーネントのワクチンでは少ないのではないかと想像します。

【シドニー会場】 ありがとうございます。

【司会】 シドニー会場、ありがとうございます。仙台会場と神戸会場からの質問があるようです。仙台会場、お待たせしました、よろしく申し上げます。

【仙台会場】 AIHAについても、ITPと同じ反応が起こるのでしょうか。

【桑名】 我々はAIHAに関するT細胞の検討は行ってないので、それに対する明確な答えはできません。ただし、自己免疫疾患ごとにそれぞれ異なる発症機転等があるので、ITPと同じ現象が必ずしもAIHAで起こっているとは考えないほうがいいのかもしれません。そのためには、ある程度の実験的な検証をするべきではないかと考えています。

【仙台会場】 ありがとうございます。

【司会】 よろしいですか。それでは神戸会場、ご質問をお願いします。

【神戸会場・内山】 成人ステイル病の治療方法について、特に再燃を防ぐよい方法はあるのでしょうか。

【桑名】 かなり難しいお話ですが、成人ステイル病そのものが自己免疫疾患かどうかということは、おそらく現状では分からない部分が多いと思います。成人ステイル病の診断において、例えば、リウマチ因子や抗核抗体が陰性であることが、その根拠になります。したがって、自己免疫的なアプローチによる治療というのは、対応抗原が免疫を刺激するプロセスが分からないと、なかなか入っていきません。

ただし、現状では、先ほどお話しした強力な免疫抑制療法が我々の治療のオプションとしてあります。現在、保険には収載されていませんが、小児においてはわが国でも臨床試験で行われています。TNF阻害薬やIL-6受容体に対する抗体などの強力な抗サイトカイン療法が、小児のステイル病ではかなり有効だということが報告されています。保険収載されていないので、使いづらいと思いますが、おそらくそれが一つのアプローチになると思います。

【神戸会場・内山】 ありがとうございます。

【司会】 他に質問はございますか。とりあえずはないようですので、私からも質問させていただきます。先生のお話になられた胎生抗原を標的とする免疫療法に関して二つ質問があります。がんでは確かに胎生抗原を発現しているのですが、自己免疫的な反応は起こりません。がんの場合、一体何がそうさせているのかという疑問があります。自己免疫を起こすか否かの決定的な要因は抗原構造そのものでなく、レギュラトリーT細胞とってよいのでしょうか。

もう一つの質問は、CD40Lのモノクローナル抗体で、サイトカインの生成を抑えられているということですが、CD28抗体でみられたように、逆にサイトカイン・ストームを起こしてしまう可能性はありませんか、もし、そうだとすればそれを予測できる手段はあるのでしょうか。

【桑名】 まず一つめは非常に重要な点で、自己免疫と

抗腫瘍免疫は表裏一体の関係にあると思います。我々、自己免疫疾患を扱う者にとっては、なぜ自己免疫現象が抑えられないのかがジレンマですが、おそらく腫瘍免疫をされている先生方にとっては、何で腫瘍免疫の効果が上がらないのかが、そうだと思います。当然、その部分の鍵になるのは、免疫を抑制するレギュレーター活性を持った細胞群の存在ではないかと思っています。この細胞群は本来、末梢のトレランスの一環として、自己免疫現象が起らないように仕向けているのですが、自己免疫疾患では、その部分が何らかの形で破綻しているのです。腫瘍免疫を誘導する場合には、その免疫抑制活性を持ったシステムが大きな障害になってしまいます。したがって、個々のT細胞レベルでの活性化よりも、免疫系全体のバランスをコントロールしている免疫制御機構が、免疫そのものの強さに大きな影響を与えると私自身は考えています。

二つめの質問については、主要な共刺激シグナルとして、CD40/CD40Lと、もう一つはCD28/B7のシグナルがあると思います。我々も非常に興味を持っていて、このCD28のシグナルをブロックした場合はどうなのか、あるいはCD28、CD40L、両者のシグナルをブロックしたらどうなるのかということに興味を持っています。しかし、CTLA4-Igがコマーシャルベースにあるため入手が困難で、これまで検討できていません。CTLA4-Igは、アメリカではリウマチの治療薬として承認されているので、今後はアクセスしやすくなると思います。入手でき次第、CD40Lのブロックと一体どういう違いがあるのか、あるいは臨床効果を期待した場合に、コンビネーション等も含めて検討していきたいと思っています。

【司会】 どうもありがとうございます。それでは、東京会場から質問です。質問は、APCが潜在性エピトープを提示するとのことですが、自己免疫反応の標的となる正常細胞にも、同様に潜在性エピトープが発現していることが示されているのでしょうか、というものです。それではよろしくお願いします。

【桑名】 免疫反応というのは非常に連続性で規定され

ている部分があって、all or noneでない部分が多いわけです。そのため、潜在性か、そうでないかの境も実は明確ではなく、かなり曖昧な部分もあります。したがって、潜在的なペプチドというのがクリアカットに存在するのではなく、正常細胞由来のある程度のnativeなconformationを持ったものからも、免疫を起こす閾値に達しないような微量のものができている可能性は当然あり得ると思います。ただし、それをモニタリングする方法がなく、潜在性エピトープの存在そのものを測定することはできないので、それに対する免疫応答等をマーカーとして検出することしかできないのが現状です。

【司会】 どうもありがとうございます。次は神戸会場からです。内山先生、よろしくお願いします。

【神戸会場・内山】 血小板減少の小児症例なのですが、骨髓を調べるとB細胞系の芽球と巨核球も増えており、急性リンパ性白血病なのか、ITPなのか、と診断に困った例があります。PA-IgGは高値、増えている芽球に関してクローン性は証明できませんでした。この場合、急性リンパ性白血病とITPを鑑別するうえで、適切な細胞性免疫の検査があれば教えていただきたいです。

【桑名】 私自身、ヘマトロジストではないので、白血病の診断はよく分かりませんが、重要なことは、ITPは、日本ではIdiopathicのIを取っているのですが、欧米ではImmune thrombocytopenic purpuraと理解されている場合が多く、この病態そのものは限定された診断名ではなく、他の診断名と一緒にあってもいいわけです。したがって、例えばSLEにITPのような病態が起こることは当然よくありますし、白血病の患者さんが同時にITPを持っていてもいいと思います。病態として、血小板に対する自己抗体が存在して、それによる血小板の破壊により、ターンオーバーが更新していることがきちんととらえられれば、基礎疾患として白血病であろうと、MDSであろうと、ITPの診断をし、それに基づいた治療をしていいと思います。

そのため、最近、池田康夫先生が班長をされている厚生労働省の特発性造血障害調査研究班で、ITPの新しい診断基準を作ろうという試みをして

います。よりITPを積極的に診断するために、ITPに特徴的な、免疫学的なパラメータである抗血小板抗体、それもPA-IgGのように特異性の低いものではなくて、GP II b/ III aに特異的な抗体を検出するアッセイ法を取り入れた診断基準を作ろうとしている最中です。その過程で、我々は抗GP II b/ III a抗体を産生するB細胞を検出するアッセイ法を確立し、そのキット化に成功しています。近い将来、幅広く皆さんが測定できるようになると思います。

したがって、重要なことは、GP II b/ III aをはじめとした血小板特異抗原に対して免疫応答する自己抗体、あるいはそれを産生するB細胞等が存在するかどうかです。また、骨髄での巨核球が増えているようですので、網状血小板比率等の測定も有用です。それらを総合的に判断したうえで、ITPに見られるような自己抗体を介したプロセスがあると判断すれば、ITPの診断をしてかまわないと思います。それに加えて、同時に白血病の診断があってもいいと思いますが、私自身、クローン性がない白血病があるかどうかはよく分かりません。

【神戸会場・内山】 ありがとうございます。

【司会】 潜在性のペプチド、エピトープは発現や代謝の過程で何か構造的な特徴を持ったものとは考えられないのでしょうか。ペプチドによっては、随分違ったパターンを取ることもあり、それがたまたま抗原として自己でも認識される可能性が、そのプロセスの中にあるかもしれないことを、考えなくてはいけないということはないのでしょうか。そう考えることで、何か自己免疫疾患としての一つの特徴が見出だせないのでしょうか。

【桑名】 潜在性エピトープというのは、非常に概念的な部分もあるのですが、基本は正常な形態を持った自己抗原が、抗原提示細胞に取り込まれた後にプロセスをされます。その過程では、クラスIIの系であれば、エンドゾームの中で、蛋白分解酵素でバラバラにされて、それが至適な長さになったものがクラスIIの分子の上に乗る、膜表面に出てきます。そのような形で出てきたペプチドが、ドミナントなペプチドとしてT細胞に認識されるのですが、潜在性エピトープというのは、そのよう

な正常なプロセスでは膜表面に出てこないペプチドということになります。したがって、化学的に蛋白を分解していることよりも、抗原提示細胞の中でプロセスをされてできるか、できないかということに規定されているものだと思います。ただし、例えば生体内で起こりえないような分解や断片化した自己抗原を、抗原提示細胞に取り込めると、ある一定の系では本来は作られない潜在性のペプチドができてきます。したがって、それを誘発するきっかけとして、当然、そのような特殊な形の分解などはあると思います。しかし、生理的に、ある自己抗原が分解されていく過程でできたものは常時取り込まれていますから、その過程からできてくるペプチドは、潜在性ではないと思います。何らかのアルゴリズムがあり、この自己抗原の潜在性エピトープはこうなりますよ、ということが予測できれば、非常に有益だと思います。しかし、我々も幾つかの自己抗原で潜在性エピトープを同定してきましたが、現状ではなかなか一定の傾向はみられません。一つの例として、抗リン脂質抗体症候群の患者から樹立した β 2GPI1に特異的なT細胞のクローンが認識するエピトープ・ペプチドについてお話しします。このペプチドと反応するT細胞は、天然の β 2GPI1を取り込んだ抗原提示細胞を全く認識しません。したがって、このペプチドは天然の蛋白からのプロセスはできないわけです。

β 2GPI1は陰性荷電を持ったリン脂質に結合する特性があるのですが、エピトープ・ペプチドの部位は、まさしくこの分子がリン脂質に結合する結合部位に一致していました。この部位は非常に塩基性蛋白が多く、通常 β 2GPI1分子がエンドゾームの中でプロセスされるときに、最初に切られてしまう部分なのです。それがリン脂質と結合した複合体の状態になることによって、本来切られてしまう部分が、エンドゾームの中で保護されるという現象が起こります。そのため、 β 2GPI1が複合体の形で、抗原提示細胞に取り込まれてプロセスをされると、リン脂質と結合する部分が完全なペプチドとして発現されるのです。したがって、そのような分子を機能的に特徴づけるメカニズム

が、ある特定の部分を、自己反応性のT細胞を活性化しえる潜在性ペプチドとして規定しているのではないかと考えています。おそらく、疾患あるいは自己抗原ごとに、潜在性ペプチドを決めるプロセスは違うのではないかと想像しています。少し難しい話になって申し訳ないのですが、結論から申し上げますとそういうことです。

【司会】 その場合にはMHCとの結合状態も幾分変わることもあろうと思われるので、考えていかなくてはいけないと思いました。どうもありがとうございました。神戸会場から、質問があるようです。よろしくをお願いします。

【神戸会場・内山】 今の質問とも少し関連するのですが、自己抗原が修飾されて、潜在性ペプチド・エピトープで自己免疫的な細胞が活性化されるのが重要であるというお話で、非常に興味深く聞かせていただきました。この潜在性エピトープ発現機序が重要であるとする、通常は自己免疫疾患の場合に、遺伝的な背景、特に免疫遺伝的な背景が大事であるという話、それから、性差、ある種の自己免疫疾患が女性に多いという話がありますが、それらを潜在性ペプチドの発現機序という観点から考えると、どのように理解したらいいかということに関してご説明いただければありがたいと思います。

【桑名】 まず免疫遺伝ということでは、HLAとの関連はまさしく重要な点です。すなわち、ある特定の潜在性ペプチドができたとしても、それが自己のHLAの分子と結合しないと、膜表面に提示されないで、多くの自己免疫疾患は、ある特定の

HLAクラスII分子との相関があります。したがって、例えば先ほどの抗リン脂質抗体症候群の例で言えば、その潜在性ペプチドを提示しているHLAの分子がDR53であることを我々は証明しています。DR53を持っている患者しか、その潜在性ペプチドを提示して免疫応答を起こし得ないことになります。このように、免疫遺伝的に重要な要因として、潜在性ペプチドを結合して提示しえるタイプのHLAを持っているという、HLAクラスIIとの相関があると思います。その他のサイトカインや免疫調節因子と関連する自己免疫疾患が数多く報告されていますが、おそらく、直接的にその自己・非自己の認識の部分に関係しているというより、むしろその段階から一歩進んで、T細胞が活性化された後の免疫応答の強さ、あるいはサイトカインの反応性など、免疫調節機能を規定する可能性があると思います。したがって、今日お話した内容に直接リンクする免疫遺伝的な部分というと、HLAになると思います。多くの自己免疫疾患は女性に多いのは事実です。その原因は明らかではありませんが、女性は妊娠すると胎児という非自己と共存する必要があり、免疫システムそのものが男性と異なる可能性があると思います。

【司会】 どうもありがとうございました。興味は尽きずまだまだご質問があるかと思いますが、時間が参りましたので、このへんで閉めたいと思います。桑名先生、今日は本当に楽しく、いろいろ勉強になり、考えさせられるご講演を賜りましたこと改めて御礼を申し上げます。

【後日ご回答をいただいた質問】

【質問】 白血病治療において、再生医療は現在どこまで進んでいるのでしょうか。

【回答】 白血病治療に対する再生医療としてすでに造血幹細胞移植が行われています。血球細胞の再構築には造血幹細胞が必要ですが、HLA一致の問題

もありそのソースとしては自己あるいはHLA一致ドナーを用いるしかなく、現在注目されている胎児性幹細胞(ES細胞)の使用は、すぐには困難と思われる。