

自己免疫疾患モデル

大阪府立大学工学研究科 岩見真吾 (Shingo Iwami)

Department of Mathematical Sciences, Osaka Prefecture University, Japan

静岡大学創造科学技術大学院 竹内康博 (Yasuhiro Takeuchi)

Graduate School of Science and Technology, Shizuoka University, Japan

京都大学ウイルス研究所 三浦義治 (Yoshiharu Miura)

Institute for Virus Research, Kyoto University, Japan

岡山大学環境学研究科 佐々木徹 (Toru Sasaki), 梶原毅 (Tsuyoshi Kajiwar)

Department of Mathematical and Environmental Sciences, Okayama University, Japan

自己免疫疾患のメカニズムは非常に複雑だといわれている。しかしながら、この研究では“標的細胞増殖関数”と“免疫応答関数”によって特徴付けられるシンプルな数理モデルを提案する。我々は、これら2つの関数が自己免疫疾患に見られる症状のダイナミックスの多くを説明でき、それらのメカニズムのエッセンスをつかめている可能性を示す。

(i) 自己免疫の概略

自己免疫とは「自己抗原に対する反応」のことである。本来、免疫現象は生体にとって異質なものを排除し、生体を守る目的を持っている。しかし、適応免疫応答は病原体以外の抗原に対しても起こる事がある。自己の組織(自己抗原)に向けられた自己抗体の生産やT細胞の応答を自己免疫という。自己免疫は自己抗原に対する特異的な適応免疫反応によって起こることが示されている。ヒトでは通常自己免疫は自然に発症するので、何が引き金となって自己に対する免疫反応が惹起されて自己免疫疾患となるかはいろいろな仮説はあるが明らかではない。

自己免疫を引き起こす原因は明らかにはなっていないがいくつかの可能性が示唆される。第一は、「隔絶抗原」である。隔絶抗原とは、免疫系の接触を受けることなく発生してきた臓器の自己抗原のことである。免疫系の働きが完成するのは生後まもなくである。この時期に、もし体内にその抗原が存在しなかったり、隔離されていたりすれば、発展途上の免疫系によって自己として認識されず、寛容が成立しなくなる。内分泌組織や脳神経系組織は、免疫系から隔離された位置に存在している。このような臓器が外傷や感染などで傷害を受け、リンパ球がその部分に到達できるようになったり、その抗原が漏れだしてリンパ組織に到達したりすると、その抗原に対して抗体が作られたり、細胞障害性T細胞が反応を起こしたりする。

第二のメカニズムは、「交叉反応性」である。交叉反応とは、ある抗原により生産される抗体以外の抗体とその抗原が結合する反応である。自己組織の抗原物質と微生物の抗原物質との間で共通する構造があり、前者では免疫原性がなく抗体を作るに至らないが、後者は非自己物質の一部であるため免疫原性があり、抗体を生産させ、その抗体が交叉反応性に前者に反応することによって考えられている。例えば、ウイルスや細菌などの感染でたまたまその微生物の成分が自己成分とよく似た構造を持っていた場合には、作られた抗体や細胞障害性T細胞は自己成分にまで反応を起こしたりする。あるいは、微生物などの抗原が自己抗原に近似している場合、微生物抗原に反応しているうちにB細胞の免疫グロブリン (Ig) 可変部遺伝子に少しずつ突然変異が生じ、その結果自己抗原に完全に対応する抗体が作られるようになることも考えられる。このように自己抗原に類似する抗原を非自己が持つことを分子相同性または分子擬態という。

第三に、「スーパー抗原」が考えられる。スーパー抗原とは、MHC クラス 分子と T

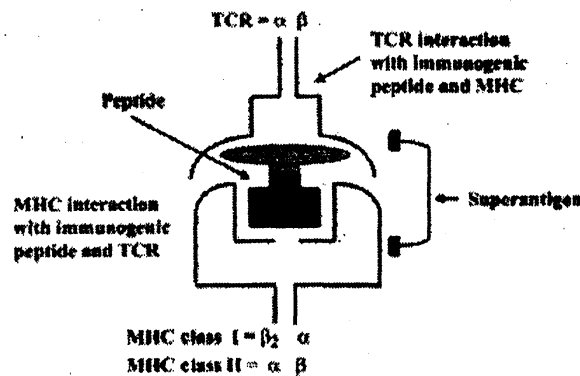


図 1: T細胞レセプター (TCR) と主要組織適合遺伝子複合体 (MHC)

細胞レセプターのVβ領域に結合することによりT細胞を多クローン性に活性化する分子である(図1参照)。ブドウ糖球菌の細胞内毒素はスーパー抗原である。スーパー抗原は、一群のT細胞クローンを、非特異的に活性化してしまい、刺激された細胞は大量のサイトカインを放出する。大量のサイトカインが放出された場合は、アネルギー状態にあった自己反応性B細胞やT細胞が抗原とは無関係に活性化され、ついに対応する自己成分と反応することによってクローンを拡大してしまう。このように、細菌感染などでスーパー抗原により活性化されたT細胞が自己免疫を誘導する可能性がある。

第四の可能性は、「サプレッサーT細胞不全」である。サプレッサーT細胞とは、組織障害を起こしうるT細胞の活性を抑制する働きのある特異的なT細胞である。自己抗原に対する免疫反応がサプレッサーT細胞の存在により免疫寛容の状態になっていると考えられるが、サプレッサーT細胞のウイルス感染や自己抗体などによる傷害は自己免疫の一因

になっていると思われる。これらの可能性のほかにもいくつかの仮説はあるが、自己免疫がどうして起こるかは単一の機序として説明されていない。

(ii) 自己免疫疾患の概略

自己免疫疾患は特異的な適応免疫反応が自己に対して成立した場合に発生する。外来抗原に対する通常の適応免疫は結果として抗原を体外に排出するように働く。例えば、ウイルス感染した細胞は細胞障害性T細胞に破壊され、可溶性抗原は抗体と免疫複合体を形成してマクロファージなどの食細胞システムに貪食される。しかし、自己抗原に対する持続的な免疫反応が確立してしまうと免疫系が抗原を完全に排除することは通常不可能である。その結果免疫エフェクター機構が慢性炎症を起こして組織障害の原因となり、生命を脅かすこともある。自己免疫はT細胞の反応から始まると考えられている。すなわち細胞障害性T細胞の反応と不適切なマクロファージの活性化が重篤な組織障害を起こし、また不適切なヘルパーT細胞活性化が自己抗原に対する有害な抗体生産をもたらす。B細胞とT細胞両者のレセプターがどのような病原体に対しても反応する非常に大きな多様性を持っているため、自己抗原も反応の対象となりうるのである。

自己免疫疾患には特定の臓器の抗原に対して自己免疫現象が生じ、その臓器が傷害される臓器特異的自己免疫病と、体中に張り巡らされた結合組織や血管などの細胞、さらには、細胞が作り出した繊維成分や基質のタンパク質、多糖類など普遍的な組織抗原に対する自己抗体が作られ全身の臓器が傷害される全身性自己免疫疾患とがある。

臓器特異的自己免疫疾患では、甲状腺に傷害を起こすバセドー病や橋本甲状腺炎のように、内分泌臓器の細胞や組織と反応する抗体や細胞でおこるものがよく知られている。インシュリンを分泌する膵臓のランゲハンズ島の β 細胞が破壊されて起こる若年性糖尿病や、副腎皮質の破壊で起こるアジソン病なども、その仲間である。自己免疫性溶血性貧血や、突発性血小板減少症のように、血液成分に対する抗体で起こる自己免疫疾患性の血液患者、脱髄性脳炎や多発性硬化症のような、脳神経組織を破壊するT細胞で引き起こされる神経系の病気などがある。全身性自己免疫疾患には、全身性エリテマトーデス(SLE)、慢性関節リウマチ、シェーグレン病、ベーチェット病などがある。

自己免疫疾患は、自己抗原に対する特異的かつ持続的な適応免疫のために起こる。この場合、抗原が内在性であるため免疫系は自己組織に対して働き、組織障害が起こる。また、適応免疫反応は自己抗原を体から除去することができないので免疫反応は持続し、つぎつぎと自己抗体が供給されるため反応がいつそう増幅される。自己免疫反応を起こす特異抗原または抗原群と、その抗原を持っている組織が傷害されるメカニズムの両方によっ

て疾患の病態がきまる。例えば、自己抗原に対する特異的T細胞が直接組織障害を起こし、持続的な自己免疫応答に関与する疾患がある。慢性関節リウマチと多発性硬化症などでは、自己抗原・自己MHC複合体特異的活性T細胞は、マクロファージを活性化して局所の炎症を起こすか、あるいは直接組織・細胞を障害する可能性がある。これらの疾患の対象組織にはT細胞や活性化マクロファージが強く浸潤している。これらの自己免疫疾患は抗原特異T細胞を介しており、またすべての自己抗体応答にも抗原特異的T細胞が関与する。

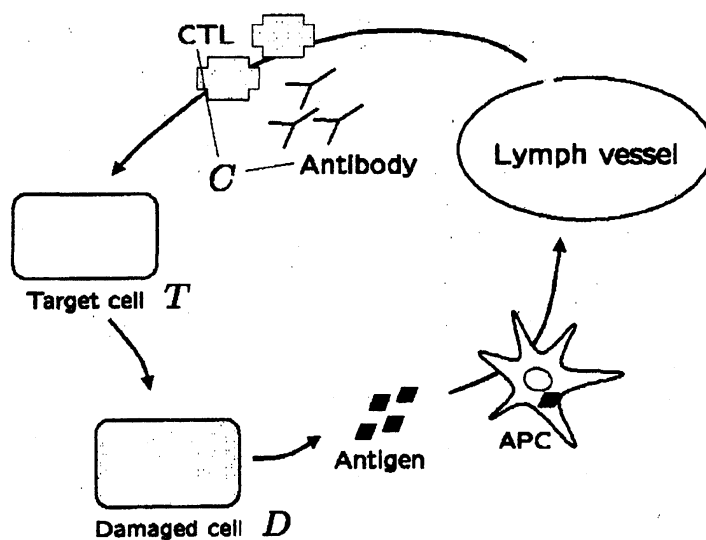


図 2: 自己免疫の悪循環

自己免疫疾患は自己抗体または自己反応性T細胞によって起こり、その組織障害は、抗原をもっている細胞の直接傷害、免疫複体の形成、あるいは局所の炎症が原因となっている。一過性の自己免疫反応はまれなことではないが、それが接続して組織障害をもたらす場合のみ医学的問題となる。今回は、数理モデルによって自己免疫疾患の発症と症状のメカニズムを考察した。損傷細胞(D)から漏れたタンパク質などが抗原提示細胞に摂取され、刺激を受けた抗原提示細胞がリンパ節に遊走する。リンパ節で抗原提示することで抗原に対する特異T細胞が活性化される。その結果、抗原と認識されたタンパク質を含む正常な標的細胞(T)に向けて特異的な細胞障害性T細胞や抗体などの免疫細胞(C)が誘導される。誘導された特異免疫細胞(C)は、標的細胞を傷害して損傷細胞(D)が増加する。さらに、損傷細胞(D)から自己抗原となるタンパク質が漏れて自己免疫の悪循環が起きあがる(図2参照)。

健康な細胞(標的細胞)のサイズを T 、損傷細胞(抗原)のサイズを D 、免疫細胞(細胞障

害性T細胞、抗体)のサイズを C と表して最も簡単な数理モデルを以下のように考える：

$$\begin{aligned} T' &= g(T) - \beta TC, \\ D' &= \beta TC - (\mu + \alpha)D, \\ C' &= f(D) - \mu C. \end{aligned} \quad (1)$$

この数理モデルには自己免疫疾患を一般的に表すために関数 $g(T)$ と $f(D)$ を用いている。

方程式(1)の $g(T)$ とは標的となる細胞のダイナミックスを表しており、疾患による標的となる細胞や臓器の違いはこの関数形で表すことができる。今回考察した2つのタイプの関数では、 $g_1(T) = \lambda - \mu T$ は一定の割合で標的細胞が増えると仮定しており、 $g_2(T) = \lambda - \mu T + pT(1 - T/L)$ は一定の割合で標的細胞が増えるのだがさらに標的細胞の密度に依存して増殖する効果を考えている。 g_1 は最も基本的なタイプで、 g_2 は例えば空間的も

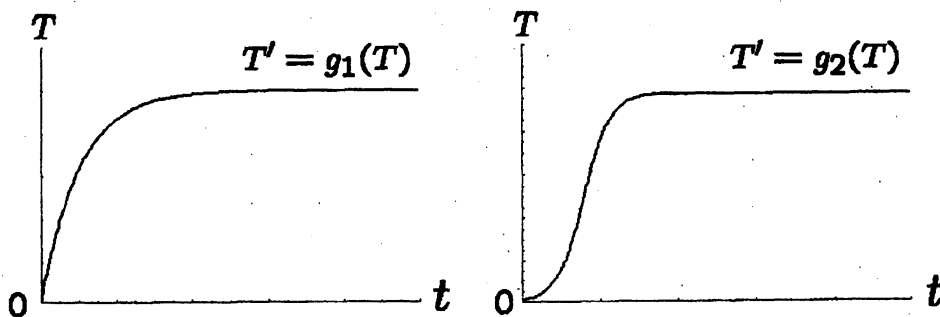


図 3: 標的細胞の増殖の違い

しくは生理的に体内での標的細胞の増殖にある種の制限が関与することを示している (図 3 参照)。解析の結果、標的となる細胞のダイナミックスは自己免疫の再発に大きな影響を与えることがわかった。したがって、標的となる細胞のダイナミックスを知ることは重要である。

つぎに、適応免疫の応答メカニズムについてまとめておく。適応免疫応答は、病原体の感染が成立した局所感染巣で起こるのではなく、ナイーブT細胞が常に流れている末梢リンパ節で始まる。適応免疫応答誘導のための決定段階は、抗原提示細胞による特異的なナイーブT細胞の活性化である。ナイーブT細胞は、一つの抗原提示細胞から抗原特異的刺激と補助刺激シグナルを同時に受け取らなければ活性化しない。生体内で起こるT細胞応答のほとんどもしくは全てを樹状細胞が担っていると考えられている。他にも、マクロファージやB細胞も抗原提示細胞の役割をしている。樹状細胞の唯一知られた機能は、T細胞に抗原を提示することである。リンパ節にいる成熟樹状細胞は、ずば抜けて強力なナイーブT細胞活性化能がある。しかし、全身の組織に分布している未熟樹状細胞はこの能

力を持っていない。未熟樹状細胞は貪食などにより抗原(損傷細胞などのたんぱく質)を取り込む。抗原摂取後、未熟樹状細胞は刺激を受けて、リンパ流から局所のリンパ節に遊走して、成熟樹状細胞となり補助刺激活性を獲得する。リンパ組織の成熟樹状細胞はもはや貪食などにより抗原を取り込むことは出来ないが、MHC クラス I 分子や MHC クラス II 分子継続的に高レベルに発現出来るようになるので、安定して抗原のタンパク由来のペプチドを提示することが出来る。MHC クラス I 分子は細胞質内で合成されるタンパクに

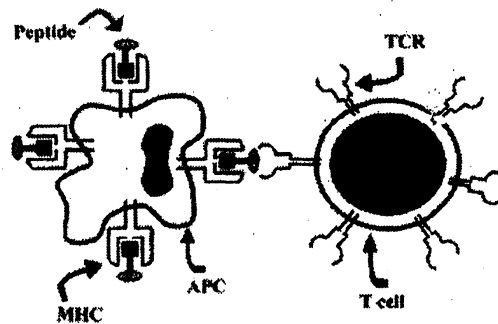


図 4: 抗原提示細胞 (APC) と T 細胞抗原受容体 (TCR)

由来するペプチドを結合できるのでウイルスタンパクのペプチドを細胞表面に提示することができる。また、MHC クラス II 分子は細胞内膜結合小胞内のタンパク由来のペプチドを結合できるので細胞内小胞で増殖する病原体や、細胞外から貪食された細菌や毒素に由来するペプチドを細胞表面に提示することができる。リンパ節のナイーブ T 細胞は、樹状細胞から T 細胞抗原受容体 (TCR) を通して抗原特異的刺激 (図 4 参照) と CD28 を通して補助刺激シグナルを受け取る。ナイーブ CD8 T 細胞は、MHC クラス I 分子と結合することによって細胞障害性 T 細胞に分化する。ナイーブ CD4 T 細胞は、MHC クラス II 分子と結合することによって T_H1 細胞か、あるいは T_H2 細胞 (ヘルパー CD4 T 細胞) に分化する。 T_H2 細胞 (ヘルパー CD4 T 細胞) は、B 細胞の抗体生産を刺激する。このようにして適応免疫を応答する。

方程式 (1) の $f(D)$ は免疫細胞の生産率を示している。 $f(D)$ を個人の免疫応答関数と呼び、ヒトそれぞれ、または、免疫細胞の種類による生産率の違いはこの関数形で表すことができる。我々は、抗原量に対する免疫細胞生産率の関係 (個人の免疫応答関数) を考察した。通常免疫応答関数は、 f (図 5 左) のような形をしている。ここで抗原は、損傷細胞のサイズに比例して存在していると仮定している。抗原量が少ないときには免疫細胞は誘導されない。しかし、ある程度抗原量が多くなると免疫細胞が誘導されはじめ、最終的な抗原量に対する免疫細胞生産率は生理的な制約により飽和するようになる。今回は、2つのタイプの関数を解析した。 $f_1 = kD$ は抗原の量に比例して免疫細胞を誘導すると仮定して

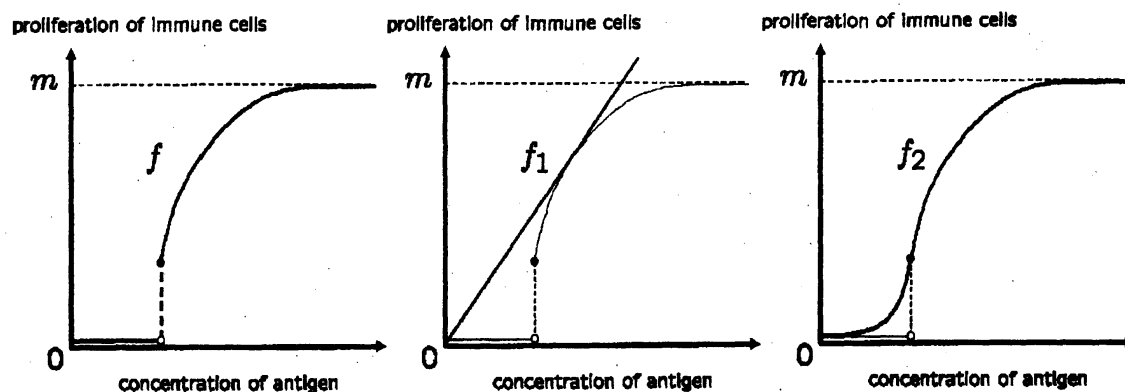


図 5: 個人の免疫応答関数の例

いる (図 5 中央)。この関数は、最も基本的なタイプである。さらに、 $f_2 = mD^2/(h^2 + D^2)$ は f (図 5 左) を変曲点を持つ関数で近似している。すなわち、抗原量が少ないときはほとんど免疫細胞を誘導しないが、ある程度抗原量が多くなると免疫細胞が急にたくさん誘導されるようになり、最終的な抗原量に対する免疫細胞生産率は飽和するようになると仮定している (図 5 右)。解析の結果、個人の免疫応答関数は自己免疫の寛容・不活動に大きな影響を与えることがわかった。したがって、ヒトそれぞれ、または、免疫細胞の種類による生産率の違いを知ることは重要である。

このように、今回の最も簡単な数理モデルより標的となる細胞のダイナミクスと個人の免疫応答関数は、自己免疫疾患の症状や進行状況と深く関わり合っているかもしれないことを示唆できた。しかし、今回考察した数理モデルは複雑な自己免疫のメカニズムを簡略化し過ぎているのも事実である。特に、免疫応答のメカニズムや自己抗原生産のメカニズムを更に詳しく考察する必要がある。また、疾患特異的な自己免疫のメカニズムを考慮した数理モデル (例えば、ウイルス感染が起因となる交叉反応に対する自己免疫モデル) を考えることも今後の課題である。

参考文献

- [1] Charles Janewa, Paul Travers, Mark Walport, Mark J. Shlomchik. (2004) Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, *Garland Pub.*
- [2] Shingo Iwami, Yasuhiro Takeuchi, Yoshiharu Miura, Toru Sasaki, Tsuyoshi Kajiwara, Dynamical properties of autoimmune disease models: tolerance, flare-up, dormancy, *Journal of Theoretical Biology*, In Press