

リウマチ・膠原病の病因・病態

理化学研究所統合生命医科学研究センター副センター長

山本 一彦

（聞き手 齊藤郁夫）

齊藤 「リウマチ・膠原病の病因・病態」という根本的なお話をうかがいます。

まず、ざっくり病因というと、どうなのでしょう。

山本 リウマチ・膠原病は多因子疾患といわれています。たくさんの因子によって起こってくる病気です。それは大きく分けると、遺伝要因と環境要因になります。複数の遺伝要因、それにどのぐらいかわかりませんが環境要因が加わって、それらによって複合的に発症すると考えられています。

齊藤 関節リウマチとそれ以外では、少し違うといえますか。

山本 関節リウマチの遺伝要因の研究が少し先行していますので、それから見ると、関節リウマチというのは獲得免疫がかなり動いていると考えられます。それ以外の、例えば全身性エリテマトーデスでは獲得免疫プラス自然免疫、免疫複合体の処理、そういうものに関係する遺伝子がかかり関与していると見えてくる。それぞれの疾患に

よって少しずつ違ってくるところがあります。

齊藤 自己抗体の役割はどうなのでしょう。

山本 自己抗体が直接疾患を引き起こしていると考えられる病気もあります。関節リウマチも最近そのように言われるようになってきました。それから、例えば全身性エリテマトーデスの一つの病態、非常に重要な病態ですけれども、ループス腎炎といわれているものはすべてかどうかわかりませんが、抗DNA抗体が一部の病態を形成している。しかし、自己抗体がすべて病態を形成しているかということ、わかりません。単に疾患の結果として出ている自己抗体もあるのではないかと考えられています。

齊藤 関節リウマチでの自己抗体の役割はどうなのでしょう。

山本 今まではリウマトイド因子が唯一とっていいぐらい関節リウマチの自己抗体といわれていました。しかし、リウマトイド因子は関節リウマチ

以外の、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデスなどいくつかの病態でも出てくるので、発症には特異的でないだろうと考えられています。

それに対して、15年ぐらい前からいわれてきたものが、抗CCP抗体、今、臨床の先生方も測っている方が多いと思いますが、正式名は抗シトルリン化蛋白抗体、anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) と専門家は言っています。そういうものの測定キットの商品名が抗CCP抗体です。

これは蛋白の中のアルギニンというアミノ酸がシトルリン化酵素によってシトルリン化されたものに対する自己抗体です。構造式は難しいので、概略だけ言わせていただきますが、アルギニンが酵素によってシトルリンに変わったものに対して自己抗体ができる。これが関節リウマチに対して特異度が非常に高いと考えられています。

齊藤 関節リウマチでシトルリン化抗体ができるのは、一つはゲノム、一つは環境でしょうか。

山本 そうですね。

齊藤 ゲノムという点からはどんなことがわかっているのでしょうか。

山本 関節リウマチではHLAのDR4という遺伝要因が関係していることが1970年代からいわれていたのです。HLAというのは免疫系に対して抗原を提示する力があるのですが、それがリウマチと関係しているとずっといわれ

ていたのですが、どう関係しているかわからなかったのです。しかし、抗CCP抗体が陽性の方と陰性の方に分けて、どちらの患者さんがDR4に関係しているかということ、抗CCP抗体陽性の方だけなのです。陰性の方はDR4に関係ない。ということは、抗CCP抗体の免疫応答、すなわちシトルリン化抗原に対する免疫応答がHLAに関係している。まずそこでHLAの重要性が再びわかってきたこととなります。

もう一つは、炎症によってシトルリン化酵素が誘導される。ここがまた重要ところで、喫煙とか歯周病とか、肺とか口の中で慢性炎症が起こる。これによってシトルリン化する酵素が誘導されて、体の中の蛋白質がシトルリン化されてしまう。これは環境要因です。たばこを吸ったり、歯周病、これも環境要因。それに対して、抗原を提示しやすくなるHLAは遺伝要因です。シトルリン化抗原を抗原提示しやすくなる性質のHLAを持っている方は、シトルリン化された抗原に対して免疫応答が起こってしまうという。環境と遺伝要因が2つ結びついたということで、その部分はわかりやすくなってきました。

齊藤 抗CCP抗体は発症以前から患者さんは持っているのですか。

山本 なかなか発症以前の方をずっと追跡する研究は難しいのですが、北欧を中心として、例えば献血をされた

方の血液を保存しています。定期的に献血いただいた方をフォローしてみる研究の中から、発症する10年ぐらい前からこの抗CCP抗体が生じていて、だんだん免疫反応が高まっていて、発症する直前に非常に抗体価が高くなる。いろいろなシトルリン化蛋白に対して免疫反応が強くなったところで発症することが最近わかってきました。ですから、発症の10年ぐらい前から、ある意味で免疫異常は起こっていることになります。

齊藤 発症についてお話がありましたが、その後、いろいろな反応が起こって、関節の変形等が起こってくる。そういうその後の展開にもこの抗体は関係しているのでしょうか。

山本 遺伝学的だけでなく、臨床的に骨破壊の激しい方を見ると、抗CCP抗体陽性の方のほうが骨破壊が多いのです。ただ、抗CCP抗体だけを見ても、発症後はそれほど免疫反応は強くないのです。むしろそれよりも先ほどちょっと言ったリウマトイド因子陽性の、特に抗体価が高い方はかなり関節が破壊されやすい。この2つは一緒に動くことが多いので、2つの自己抗体、リウマトイド因子と抗CCP抗体をお持ちの方のほうが、陰性の方に比べて骨破壊、関節破壊が起こりやすいと考えられています。

齊藤 今、関節リウマチにはいろいろな新しい治療が行われていますが、

そういった治療により、これらの自己抗体は変わってくるのですか。

山本 リウマトイド因子は治療によってかなり落ちることがありますが、抗CCP抗体はあまり治療に反応しないのです。そういう意味でいえば、今の治療がまだ弱いという考え方もありますし、リウマトイド因子を落とすだけでも十分という考え方もあります。まだそこについては決着がついていません。

齊藤 ゲノム全体でいろいろな研究がなされていて、関連する多型が見つかってきているという話もありますが、これはどういうことになるのでしょうか。

山本 重要なことは、ちょっとわかりにくいですが、きちっと解明されたゲノム要因が原因だということです。その一つの証拠に、遺伝要因だといわれている遺伝子がつくる蛋白、またその蛋白と相互作用する蛋白は、今リウマチに使われている薬、リウマチの薬の標的です。ということは、やはり原因を抑えているからリウマチの治療薬になるということになります。しかし、まだまだリウマチの治療薬は十分とはいわれていません。ほかの疾患に比べてかなり充実してきていますが、遺伝要因を研究することによって新しい治療のターゲットが見えてくるというのは重要な情報だと思います。

齊藤 今使われているとは、前から

使っていた薬も含めて、ということですね。

山本 はい、そういうことです。昔、機序がわかっていなかったものも含めて、それを見てみると、遺伝要因に関係している分子に対して効いていることがわかってきたのです。

齊藤 まだ薬ができていない遺伝要因は今後の可能性ということですか。

山本 創薬の可能性が広がってきたということになります。

齊藤 先ほど環境要因で、たばこが出ましたけれども、どういうことですか。

山本 たばこ、それから歯周病も含めて、今わかっているのは慢性炎症ということなんです。ずっとたばこを吸い続けていると、肺の中で慢性炎症が起こる。関節リウマチに関していえば、そ

れがシトルリン化酵素という酵素を誘導して、自己の蛋白がシトルリン化される。だから、自己抗体の標的をつくり出してしまう。そう考えられています。病気をつくるもとを慢性炎症が起こしていると考えていいかもしれません。

齊藤 そうなると、禁煙が重要ですね。

山本 そういう事実がここ10年ぐらいでかなり明らかになってきましたので、発症された方でもなるべく禁煙することをお勧めしています。それによって症状がよくなって、禁煙していない方と、した方で比べると、症状のよくなり方が違うというデータもあります。

齊藤 どうもありがとうございました。