

自己炎症性疾患

東京医科歯科大学大学院発生病態学教授

森尾友宏

(聞き手 池田志孝)

自己炎症性疾患についてご教示ください。

1. 自己免疫性疾患との違い（機序の違いについて）
2. 自己炎症性疾患に対するコルヒチンの薬理効果とは

<鹿児島県開業医>

池田 森尾先生、自己炎症性疾患について質問が来ています。この質問の一部にも書いてありますが、いったい自己炎症性疾患とは何かということと、自己免疫性疾患とどう違うのかという質問です。いかがでしょうか。

森尾 自己炎症性疾患は、その名前のおおりに、一見誘因がないような炎症があるもの、感染症とか何かがあって起こすような炎症ではなくて、しかも自己抗体や自己反応性のTリンパ球が関係しないような、そういう炎症が起きているというもの、あとは古典的には先天的に自然免疫の異常がある。こういうものを自己炎症性疾患と呼んでいます。

自然免疫というのは、基本的には自分ではないものを認識して、これは異

物だということで炎症を起こすようなシステムで、獲得免疫とは大きく違う免疫系になっています。特に単球とかマクロファージとか、NK細胞といわれるようなものとか、自然免疫系の細胞が反応するようなものが自然免疫といわれています。

池田 非常に難しい概念ですね。

森尾 難しいですね。

池田 普通、免疫というと、何かウイルスだとか細菌とかが入ってきて、それを免疫が覚えて、学習して、その免疫がそういったものを攻撃するというかたちで、いわゆる獲得ということですね。後天的といいますか。自己炎症性疾患の場合は先天性ということなので、そういった獲得免疫以外のシステムの免疫が動く、そういう考えでし

ようか。

森尾 おっしゃるとおりです。獲得免疫のほうが進んで自分の体を攻撃する場合を自己免疫性疾患と呼びますので、そこが大きな違いです。

池田 では獲得ではなくて、生まれつき備えつけられているような免疫システムが働くということですね。

森尾 そうですね。おっしゃるとおりです。

池田 私は皮膚科ですので、よくあるのは、例えば表皮に傷がついて、そこにばい菌がつくと、このばい菌が出すものに、獲得免疫ではなくて、自然免疫が反応するのですけれども、そういったイメージで、もう備えられている免疫がいきなり何か炎症を起こすという感じなのでしょう。

森尾 そうですね。いわゆる危険シグナルだとか、微生物の共通配列みたいな、「微生物が来たぞ」と反応して対抗するような、そういうものが自然免疫と考えていいと思います。

池田 自然免疫で一番印象に残っているのはトールライクレセプターとか、ああいうものですね。あれですと、細菌が出すような蛋白質だとかDNA、RNAに反応しますね。ああいった免疫システムが働いて炎症が起こることですね。

森尾 はい。

池田 逆にいいますと、何か遺伝的背景があるのでしょうか。

森尾 もともとの定義上は遺伝的な背景があって自然免疫系が過剰に反応してしまうものを自己炎症性疾患と呼んでいます。

池田 遺伝があるということは、何か遺伝子変異のようなものが家族で流れていて、多くは多分常染色体潜性というのでしょうか、潜性遺伝があって、たまたま出てくる。そういう感じでしょうか。

森尾 いわゆる狭義の自己炎症性疾患というのはそういう遺伝的な疾患ということになっています。ちょっと大ざっぱに言ってしまいますと、体の中だといろいろなものに反応して、インフラマソームという炎症を起こすような場が形成されるのですけれども、その場が形成されるのにかかわっているような分子の異常によって、いつも火事が起きてしまうみたいな、あるいは何かちょっとしたきっかけがあると過剰に火事が起きてしまうような、そんな病気と考えていただくといいと思います。

池田 インフラマソームというのが大なり小なりつくられていて、そこでずっと火が起こっている、そういうイメージでしょうか。

森尾 そんなイメージですね。

池田 そのインフラマソームに関係する分子の何か遺伝的背景があって炎症が起こると考えてよろしいわけですね。

くるときに微小管がすごく大切なのです。

池田 物の運搬にmicrotubuleが関係しているということだ。

森尾 おっしゃるとおりです。

池田 microtubuleの動きを止めて、インフラマソームをつくらないようにする。

森尾 はい。

池田 コルヒチンは痛風にも効きますよね。

森尾 はい。

池田 ということは、痛風もインフラマソームの関係なのでしょうか。

森尾 インフラマソームを活性化して、その下にインターロイキン1だとかインターロイキン18というのがあるのですけれども、そういうところの活性化が痛風のメカニズムだといわれています。

池田 違う疾患で効くのだから、だいたいそこら辺だろうなという感じなのです。

森尾 痛風だと、痛風の結晶がたまってきた、それが細胞内の小器官にダメージを与えて、自分が傷害されて炎症が起きる。そんなイメージです。

池田 引き金は違うのだけれども、インフラマソームを使って炎症が起こるという考えですね。

森尾 そのとおりです。

池田 それでコルヒチンを使うということですね。家族性地中海熱の背景

は、インターロイキン1とか、NFκBとか、そういったものが関係しているのでしょうか。

森尾 家族性地中海熱の一番大本のところはパイリンという分子の異常になっています。パイリンという分子がインフラマソームをつかって、それが活性化されるということになって、最初のパイリンというところに異常があって、いつも活性化されている。

池田 パイリンが活性化されているような遺伝子変化が起こってくるということですね。

森尾 はい。

池田 いつもアクセルが入っていて、止めるものがあまりないということですか。

森尾 はい。

池田 でも不思議ですね。それで熱が出て、漿膜炎みたいなものが起こってくる。なかなかその機序の間にはまだまだ解明されるべきものがありますね。

森尾 おっしゃるとおりです。勝手に治まってしまう、周期性だということもすごく興味深いですね。

池田 確かにアクセルがずっと入ってますから、何かほかにブレーキがありうるということですね。

森尾 そうだと思います。

池田 それに関してはまだわかっていないのでしょうか。

森尾 周期性になる理由というのは

よくわかっていないですね。

池田 一定期間よくて、また悪くなるという、そこに何か引き金がありますよね。引き金は何なのでしょう。

森尾 家族性地中海熱の引き金はあまりよくわかっていないのです。ただ、全般的にいうと、ストレスだとか、体の疲労の蓄積だとか、そういうものが悪さをするといわれています。

池田 いつもパイリンの異常があって活性化されていて、普段は何か止めるものがある。でもそこに疲労などが

きっかけでまた起こる。そこら辺は解明すべきものがまだ隠れているようですね。

森尾 これからの課題だと思います。

池田 こういった新しい考えの病気というのは、原因がわかって、全体の機序がまだまだわかっていないということで、まだまだ研究班として活動する分野がありますね。

森尾 おっしゃるとおりです。

池田 どうもありがとうございました。