

3. 免疫遺伝学 西村 泰治、「膠原病・  
リュウマチ疾患総論」(宮坂信之 編)  
(朝倉書店) pp25-34, 2001.

はじめに

疾患の発症要因には、遺伝要因と環境要因の二つがある。膠原病の本態は本来、非自己の排除に向けられるべき免疫系の反応が、自己に向けられた為に生じる自己免疫現象によるものと推定されている。これらの疾患の多くで多発家系が観察されており、遺伝要因の存在が考えられてきた。もちろん、このような疾患は単純なメンデル型の遺伝様式を示すことはなく、複数の遺伝要因と環境要因が複雑に絡みあって発症する多因子疾患である。これらの疾患のあるものでは、患者集団において HLA 遺伝子に代表されるような、免疫系で重要な役割を果たしている遺伝子の特定の対立遺伝子を有する個体の頻度が健康対照群と比較して増加している。この現象はこれらの対立遺伝子そのもの、あるいはこれと同一の染色体上で密に連鎖して存在する別の遺伝子が、疾患への感受性を決定する重要な要因となっていることを示すものである。

本稿では、代表的な膠原病である慢性関節リュウマチ (RA) の遺伝要因、とりわけ HLA クラス II(HLA-II)遺伝子の多型と疾患感受性の個体差との関係を中心に、紹介することにする。

3.1: RA における遺伝要因の存在を支持する観察 RA の発症に遺伝要因が関与していることは、1) RA 多発家系が存在すること、2) 一卵性双生児における RA 発症の一致率が、二卵性双生児のそれと比べて高いこと、3) 特定の標識遺伝子陽性者の頻度が健康対照集団と比較して患者集団で増加していることなどが上げられる。

RA 多発家系については、RA の発症に関わる遺伝子の同定に関して貴重な情報を与えるため、これを精力的に探しだし登録する作業が各国で進められている<sup>1)</sup>。RA 患者の第 1 度近親者における RA 発症の相対危険度は報告により、まちまちではあるが 1.2 - 10.1 と算定されている<sup>2)</sup>。

双生児研究によりわかったことは、二卵性双生児における RA 発症の一致率が 3 - 6% であるのに比べると、一卵性双生児のそれは高いものたかだか 12 - 32% であり、RA 発症に遺伝要因は確かに存在するが、環境要因の影響を強く受け

ると言うことである<sup>3)</sup>。もちろん、このような解析に当たっては、RA という疾患の多様性に十分な考慮を払わなければならないことは、言うまでもない。たとえば、家族性 RA の中でも遺伝要因の異なる、いくつかの臨床型が存在する可能性がある。

以下に RA 発症に関与する遺伝要因の中でも、おもに免疫関連遺伝子と連鎖するものについて紹介する<sup>4)</sup>。近年進展がいちじるしいマイクロサテライト多型を利用した解析に関しては 3.2 でふれる。

3.1.1: HLA クラス II 遺伝子 : 患者群で第 6 染色体の短腕に局在する HLA-DR1, DR4, DR10 あるいは DR14 対立遺伝子の頻度が増加しており、これは特に陽性者罹患関節の破壊を伴うより重症な RA 患者群で顕著である。また RA を共に発症した兄弟のペア(発症同胞対)の間では、両親から同じ HLA 遺伝子あるいは HLA と連鎖して 60 センチモルガンに渡って散在するマイクロサテライト多型を遺伝されているケースが有意に多いことが示されている。これらの現象は、いずれも HLA 遺伝子領域内に RA 発症を促進する疾患感受性遺伝子が存在することを示すものである(詳細は項目 3.2 を参照)。

3.1.2: 性差と関連した遺伝子 : RA 患者の性比は男 : 女 = 1 : 2 ~ 3 であり、女性の方が RA への感受性が高く、しかもこの傾向は 50 才以下の患者で顕著であることはよく知られている<sup>5)</sup>。また RA 患者の父親が RA に罹患している頻度は、母親が罹患している頻度より 2 倍高く、さらに父親が RA に罹患しているとその子の RA 発症が 7 年間早くなるという報告もある<sup>6)</sup>。また先の HLA と RA との相関に関しても、女性に比べ男性患者でより強い相関が観察されている。

以上の現象は、RA を発症しにくい男性患者は、女性患者よりもより多くの遺伝あるいは環境要因をもっていないと発症しないと考えると理解しやすい。つまり、男性患者は HLA 遺伝子を含めたより多くの遺伝要因を内在しており、その子孫はこれを受け継ぐことにより、RA 発症のリスクが高まると考えられるわけである。このような性差をもたらす遺伝子の実体は不明であるが、直接性差を決定する遺伝子、性差により 2 次的に遺伝子発現に影響が現れる遺伝子あるいは、これらの

遺伝子と染色体上で密に連鎖する遺伝子などが候補として考えられる。

3.1.3: **免疫グロブリン遺伝子** : RA 患者集団で免疫グロブリンの H 鎖定常領域 (14 番染色体長腕) の多型である Gm アロタイプの特異的なものおよび、これと 26 センチモルガンの距離を隔てて連鎖する 1 アンチトリプシンの特定の対立遺伝子が陽性である者の頻度が増加しているとの報告がなされた。さらに (第 2 染色体短腕) および (第 22 染色体長腕) の L 鎖遺伝子の定常領域の多型と RA との相関も報告されているが、異論も多くまだコンセンサスが得られるには至っていない<sup>7)</sup>。

3.1.4: **T 細胞受容体遺伝子** : T 細胞受容体の鎖 (第 14 染色体長腕) および鎖 (第 7 染色体長腕) 遺伝子にも多型が存在するが、これらと RA との相関については、非常に弱いか否定的である<sup>8, 9)</sup>。いっぽう、RA 患者の罹患関節局所あるいは末梢血中の T 細胞が発現する T 細胞レセプターの種類に偏りがあり、特定の鎖可変領域遺伝子を発現するものが集積しているとの複数の報告がある。しかし、鎖可変領域遺伝子の種類については、統一した見解は得られていない<sup>10)</sup>。いっぽう患者では罹患関節内に、患者ごとに異なる特定の TCR 遺伝子を発現する T 細胞クローンの集積が観察されている<sup>11)</sup>。これは特定の抗原ペプチドに対する T 細胞の免疫応答が、RA の発症と何らかの関連を持っている可能性を示唆し、今後の研究に期待するところが大きい。

RA の遺伝要因の中でも HLA 遺伝子が最もよく解析されており、以下にその内容を著者らの研究成果をまじえて紹介する。

### 3.2: RA における遺伝要因としての HLA 遺伝子の関与を支持する観察

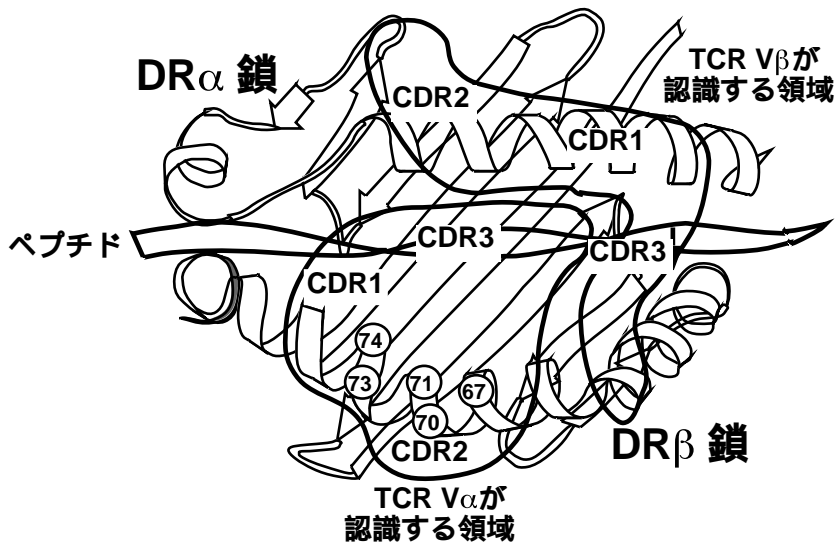
まず最初に RA と HLA との関わり合いを明らかにした観察は、RA 患者と特定の HLA 対立遺伝子との相関に関するものであった。つまり患者群において HLA-DR4 と総称される HLA-II 遺伝子のうちの特定のサブタイプを有するものの頻度が、健康対照群のそれと比較して増加していると言うものである。DNA の塩基配列の解析結果により、従来抗 HLA 血清を用いて血清学的に決定されて

いた HLA-DR4 は、DRB1\*0401 から DRB1\*0424 におよぶ少なくとも 24 種類に分類されることが明らかとなった。

図 1 に RA と相関の認められる HLA-DRB1 対立遺伝子とこれらとアミノ酸配列がよく似ているが、相関を示さない対立遺伝子を示した。さらに白人と日本人とで相関の程度を比較すると共に、各 HLA 対立遺伝子のアミノ酸配列を対比させた。白人では DRB1\*0401 について DRB1\*0404 が正の相関を示し、さらに DRB1\*0101 がこれらに次いでいる<sup>12)</sup>。いっぽう、日本人では DRB1\*0405 が最も強い相関を示し、DRB1\*0401 および DRB1\*0101 がこれらに次いでいる<sup>13)</sup>。ここで注意しなければならないのは、HLA 対立遺伝子のヒト集団中における頻度の人種差である。たとえば、DRB1\*0405 はアジア系民族に特有の対立遺伝子であり白人では稀である。いっぽう、白人では DRB1\*0404 は、ありふれた対立遺伝子であるが、日本人では極めて稀である。白人と日本人における RA と HLA との相関の違いは、これである程度説明できる。日本人集団には、DRB1\*0401 も DRB1\*0405 も共に存在するが、後者の方が RA とより強い相関を示している。

RA と相関を示す DRB1 対立遺伝子の構造を比較すると、DR 鎖の第 3 可変領域と呼ばれる第 67 から 74 残基に対応するアミノ酸配列に共通点が観察される。このアミノ酸配列は、RA 感受性 HLA に共有された配列という意味で shared epitope と呼ばれる<sup>14)</sup>。マウスの HLA-II に相当する I-Ak 分子と抗原ペプチドの複合体の表面を、TCR がどのように認識しているかが明らかにされた<sup>15)</sup>。この情報にもとづくと shared epitope は、TCRV 鎖の主に CDR 2 により認識されていると推定される (図 1)。

RA の遺伝要因としての HLA 領域の遺伝子の関わりを支持するもう一つの観察は、前述した罹患同胞対の解析結果である。多型を示す任意の遺伝子 (遺伝標識とも呼ばれる。) は、単純なメンデル型の遺伝様式に従って子孫に遺伝する。兄弟の間で両親から受け継いだ遺伝標識の共有状況を調べると、これを 2 個とも共有する、つまり両親からまったく同じ標識遺伝子を遺伝されたペアと、1 個だけ共有するペアおよび両親からまったく異なる標識遺伝子を遺伝されたペアが観察される頻度は、まったく任意に抽出された健康な



疾患感受性	DRB1対立遺伝子 <sup>a</sup>	DRβ鎖の第3可変領域のアミノ酸配列										RA相対危険度(抗原頻度:患者/対照)	
		66	67	70	71	73	74	Val <sup>75</sup>	白人 <sup>14)</sup>	日本人 <sup>19)</sup>			
RA 感受性	DRB1*0101 (DR1-Dw1)	Asp	Leu	Leu	Glu	Gln	Arg	Arg	Ala	Ala	-	2.3 (24 / 16%)	1.8 (14 / 8%)
	DRB1*0404 (DR4-Dw14)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.6 (16 / 9%)	6.5 (0.5 / 0%)
	DRB1*0405 (DR4-Dw15)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.6 ( 2 / 1%)	2.4 (50 / 29%)
	DRB1*0401 (DR4-Dw4)	-	-	-	-	-	Lys	-	-	-	-	4.3 (40 / 15%)	2.0 ( 5 / 3%)
	DRB1*1001 (DR10)	-	-	-	-	Arg	-	-	-	-	-	6.4 ( 4 / 0.8%)	1.4 ( 2 / 1%)
RA 非感受性	DRB1*0402 (DR4-Dw10)	-	Ile	-	-	Asp	Glu	-	-	-	-	ns (0.6 / 3%)	ns ( 0 / 0%)
	DRB1*0403 (DR4-Dw13)	-	-	-	-	-	-	-	-	Glu	-	ns (0.4 / 4%)	ns ( 3 / 3%)
	DRB1*0701 (DR7-Dw7)	-	Ile	-	-	Asp	-	-	Gly	Gln	-	ns (12 / 22%)	ns (0.2 / 0.6%)
塩基配列	DRB1*0101 (DR1-Dw1)	GAC	CTC	CTG	GAG	CAG	AGG	CGG	GCC	GCG	GTG		
	DRB1*0401 (DR4-Dw4)	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-		

<sup>a</sup>( )内は従来の血清学ならびにリンパ球混合培養反応 (MLR) により決定された対立遺伝子の名称を示す。

**図 1. RA への疾患感受性と相関を示す HLA-DRβ 鎖に共通する第3可変領域の特徴(いわゆる Shared epitope)とその DR 分子上での局在 (14-16)**

RA への感受性と相関を示す DR 鎖と相関を示さない DR 鎖の構造を比較すると、前者では DR 鎖の第3可変領域と呼ばれる第67から74残基に対応するアミノ酸配列に共通点が観察される。このアミノ酸配列は、RA 感受性 HLA に共有された配列という意味で shared epitope とも呼ばれる。shared epitope は、DR 鎖のヘリックス部分のほぼ中央に位置し、TCRVα鎖の主に CDR2 領域により認識される部分に相当すると推定される。ペプチド・DR 分子複合体の表面における TCR 分子との接触面の分布は、マウスの MHC-II である I-A<sup>k</sup> 分子・コンアルブミンペプチド複合体のそれ<sup>15)</sup>より類推したものであり、まだ確定したものではない。

同胞対では、単純な確率計算により 1 : 2 : 1 となると期待され、事実多数の健康な同胞対を調べるとこれに近い値となる。

ところが、問題としている遺伝標識そのもの、あるいはこれと同一染色体上に密に連鎖して存在する別の遺伝子が疾患の発症に重要な役割を担っている場合、当該疾患を発症した同胞対を多数集めて、同様の解析を行うとまったく異なった分布が観察される。つまり、発症した同胞は共に親から疾患感受性と強い相関を示す標識遺伝子を遺伝されている確率が高くなるために、標識遺伝子の共有度が高い方に片寄りが生じる。さらにこれは、疾患感受性遺伝子が劣性の形質として疾病の発症に関する場合により顕著に観察される。なぜならば、劣性の場合、両親からもらった同一遺伝子座の二つの対立遺伝子が共に疾患感受性を示さなければ、発症に至らないからである。逆に標識遺伝子の共有度の偏りを解析することにより疾患感受性遺伝子の性格（劣性あるいは優性）を推定することが出来る。

このような同胞対解析が RA 患者を対象として HLA 遺伝子についてなされた結果、以下のような結果が得られている。つまり 238 組の RA 発症同胞対に関して、両親から遺伝された HLA 対立遺伝子を 2 個、1 個、あるいは 0 個共有するものが、それぞれ 92 組、111 組および 35 組観察された。これは、任意に抽出された健常な同胞対における期待値である 59.5 組、119 組および 59.5 組から有意に ( $\chi^2 = 28.4$ ,  $p < 10^{-5}$ ) 共有度の高い方にずれていた<sup>16)</sup>。このような方法によっても、HLA 遺伝子領域に RA への疾患感受性を規定する遺伝子が存在することが確認された。

同様に RA 発症同胞対より得た DNA を用いて、特に近年進展が著しいマイクロサテライト多型を利用した全ゲノムに及ぶ遺伝学的解析により、RA 感受性遺伝子の染色体上での局在が同定されている。白人では RA への疾患感受性の決定に重要な遺伝子が、HLA 遺伝子領域以外にも第 3 染色体長腕 (3q13) 上の D3S1267 マーカーの近傍に存在すると報告されている<sup>17)</sup>。同様の解析が日本人 RA 患者を対象として行われ、第 1 染色体上の DIS 253/214、第 8 染色体上の D8S 556 および X 染色体上の DXS 1232/984 の各マーカーの近傍に RA 感受性遺伝子がマップされている

<sup>18)</sup>。このうち第 1 および X 染色体上の疾患感受性遺伝子として、それぞれ death receptor 3 (DR3) および Dbl プロトオンコジーンとの関与が推定されている。

### 3.3: 日本人における RA 病型と HLA-II との相関

脇谷らは成人発症の RA 患者 852 名を対象として、日本人における RA と HLA との相関に関する研究の極めつけともいえる報告を発表している<sup>19)</sup>。彼らは RA を関節破壊の程度が軽い病型 (LES; leaerosive subset) 345 名、中等度の病型 (MES; more erosive subset) 218 名、および重い病型 (MUD; mutilating disease) 80 名の三群に分類して、各病型における HLA-DRB1 対立遺伝子の頻度を健康対照群 (652 名) のそれと比較検討した。

まず RA 患者全体と健康対照群を比較すると、表 1 に示すように患者群で DRB1\*0101 (患者群 vs 健康対照、14.4% vs 8.4%, 相対危険度 = 1.8, 補正 p 値 < 0.05) および DRB1\*0405 (49.9% vs 29.0%, 相対危険度 = 2.4, 補正 p 値 < 0.05) の有意な増加が観察された。さらに DRB1\*0101 は LES 病型と、また DRB1\*0405 は MUD 病型と強い相関を示した。たとえば、DRB1\*0101 陽性者は、LES 病型では 15.1%、MES 病型では 12.4%、MUD 病型では 10.0%であった。いっぽう DRB1\*0405 は LES 病型では 42.3%、MES 病型では 61.9%、MUD 病型では 63.8%であった。白人では DRB1\*0101 が RA 感受性と相関を示すことが従来より報告されていたが、脇谷らの圧倒的多数の RA 患者を対象とした研究により日本人でも初めてこれが観察され、しかも LES 病型とのみ相関を示したことは注目に値する。

DRB1\*0405 との相関は特に男性患者群で強く、MES 病型では女 182 名の 59.3%に対し、男 36 名では 77.8%が DRB1\*0405 陽性であった。さらに MUD 病型では女 74 名の 60.8%に対し、男 6 名では全員が DRB1\*0405 陽性であった。RA 感受性 DRB1 として知られている DRB1\*0101, 0401, 0404, 0405, 1001 あるいは 1402 に関するホモ接合体の頻度を比較すると、健康対照群の 4.8%に対し MUD 病型で 30.0%、MES 病型で 17.9%、LES 病型で 13.6%と、関節破壊の程度との相関が認められた。

表1. 日本人における骨破壊の程度により分類された三つのRA病型と HLA-DRB1対立遺伝子との相関<sup>19)</sup>

HLAとRAとの関係	HLA-DRB1*対立遺伝子	HLA-DRB1 対立遺伝子の抗原頻度				
		健康対照群 (N=652)	すべてのRA (N=852)	LES 病型 (N=345)	MES 病型 (N=218)	MUD 病型 (N=80)
RAと正の相関を示し いわゆるshared epitope を有するDRB1	0101	8.4%	14.4% ( 1.8 ) <sup>a</sup>	15.1% <sup>b</sup>	12.4%	10.0%
	0401	2.5%	4.7% ( 2.0 ) <sup>b</sup>	5.2% <sup>b</sup>	3.7%	6.3%
	0404	0.0%	0.5% ( 6.5 )	0.9%	0.5%	0.0%
	0405	29.0%	49.9% ( 2.4 ) <sup>a</sup>	42.3% <sup>b</sup>	61.9% <sup>b</sup>	63.8% <sup>b</sup>
	1001	1.2%	1.8% ( 1.4 )	0.6%	1.8%	5.0% <sup>b</sup>
	1402	0.0%	0.7% (10.0 )	0.9%	0.5%	1.3%
	0701	2.2%	0.2% ( 0.11) <sup>a</sup>	0.6%	0.0%	0.0%
RAと負の相関を示すDRB1	0802	10.0%	2.7% ( 0.25) <sup>a</sup>	3.2% <sup>b</sup>	1.8% <sup>b</sup>	2.5% <sup>b</sup>
	1302	11.7%	5.6% ( 0.45) <sup>a</sup>	6.4% <sup>b</sup>	6.0% <sup>b</sup>	0.0% <sup>b</sup>
	1405	5.4%	2.0% ( 0.36) <sup>a</sup>	1.4% <sup>b</sup>	1.8% <sup>b</sup>	5.0%

LES (least erosive subset) 病型：関節破壊の程度が軽い病型、MES (more erosive subset) 病型：関節破壊が中等度の病型、MUD (mutilating disease) 病型：関節破壊が強い病型。

( ) 内の数字は相対危険度を表す。<sup>a</sup>補正p値<0.05、<sup>b</sup>p値<0.05、補正p値>0.05、

表2. RAと相関を示すHLA対立遺伝子(主にHLA-DR4)が陽性のRA患者の特徴.

1. 慢性化あるいは重症化する傾向が強い。

1) 一定の地域で発生した初発RA患者の集団では HLA-DR4との相関は観察されない<sup>20, 21)</sup>。

2) 慢性化しリウマトイド因子(RF)が陽性あるいは関節破壊<sup>22)</sup>を伴う患者、関節置換手術の適応となる患者、血管炎、皮下結節、肺病変、神経症状、Felty 症候群などの関節外症状<sup>23, 24)</sup>をもつ患者で特にHLAとの相関が強い。

3) 特にRA関連HLA遺伝子のホモ接合体で上記の重症化傾向が強い<sup>25, 26)</sup>。

2. 男性患者が女性患者と比べてより強いHLAとの相関を示す<sup>23)</sup>。

DRB1\*0401/0404ヘテロ接合の男性は、30才以下でRAを発症するリスクがこれを有しない男性と比べて225倍高いが、女性のDRB1\*0401/0404ヘテロ接合では25倍高いに過ぎない<sup>27)</sup>。

以上の結果は、関節破壊の程度の異なる RA は遺伝要因としての DRB1 対立遺伝子との相関の程度も異なることを示し、さらに RA 感受性DRB1 遺伝子の存在は、RA における関節破壊の進行度と正の相関を示すことを明らかにしたものである。

#### 3.4: RA 感受性 HLA が陽性の RA 患者の臨床的特徴 (表2)

RA と HLA との相関は、HLA あるいはこれと密に連鎖する別の遺伝子が、RA の発症を決定する遺伝要因の中でも特に重要なものであることを示唆するが、近年の解析結果はこれを支持しないようである。なぜならば、一定の地域の多数の住民を対象として、RA の診断基準にあてはまる初発 (newly diagnosed) 患者を選んでその HLA を調べても HLA との相関は、観察されなかったからである<sup>20, 21)</sup>。いっぽう、長期に渡って RA に罹患した患者が訪れるような病院の外来患者では、従来どおりに HLA との相関が観察された。つまり HLA は RA の発症を決定する遺伝要因というよりは、むしろ RA の遷延化ならびに重症化を促進する遺伝要因と考えた方がよいようである。

さらにこの考えを支持する観察として、以下のような報告がある。慢性化し、リウマトイド因子 (RF) が陽性あるいは関節破壊を伴う患者、関節置換手術の適応となる患者、血管炎、皮下結節、肺病変、神経症状、Felty 症候群などの関節外症状をもつ患者群で特に HLA との相関が強い<sup>22-24)</sup>。また RA と関連した HLA 遺伝子のホモ接合体 (両親から遺伝された 2 つの HLA 遺伝子がともに RA 感受性を示す個体) では、上記の臨床症状を呈するリスクが、ヘテロ接合体 (両親から遺伝された 2 つの HLA 遺伝子のうち一方だけが RA 感受性を示す個体) と比べて有意に高いことも報告されている<sup>25, 26)</sup>。

RA は前述したように、女性のほうが男性よりはるかに罹患するリスクが高いのであるが、HLA との相関は男性患者においてより強く観察される。たとえば、白人では共に RA 感受性を示す DRB1\*0401 と DRB1\*0404 を有する男性患者は、30 才以下で RA を発症するリスクが、これを有しない男性と比べて 225 倍高いが、女性ではこのような HLA をもつヒトの発症リスクは 25 倍高いに過ぎない<sup>27)</sup>。

#### 3.5: HLA-II の構造と機能

特定の HLA-II 対立遺伝子が RA と相関を示すことがわかった訳であるが、HLA-II とはどのような分子なのであろうか？ HLA-II は抗原提示細胞 (APC) の表面に発現し、主に微生物などの細胞外非自己蛋白が APC の中で分解されて出来た、10 数個 ~ 30 数個のアミノ酸からなる抗原ペプチドを結合して CD4<sup>+</sup> T 細胞に提示し、これを活性化するための重要な機能を有する<sup>28)</sup> (図 2C)。APC は、たとえ非自己抗原の存在下でも、その大多数は自己が産生する膜あるいは分泌蛋白をエンドソーム系に取り込み、カプシンの蛋白分解酵素により分解してできたペプチドを HLA-II に結合して細胞表面に発現している。このような HLA-II・自己ペプチド複合体に対して、CD4<sup>+</sup> T 細胞は胸腺あるいは末梢において寛容 (トランス) を獲得しており反応を示さない。細胞外液中に細菌やウイルスが存在するか、あるいはエンドソーム内に細菌が寄生していると、APC はこれをエンドソーム内で分解して、HLA-II のごく一部がこれらの非自己抗原に由来するペプチドを結合して発現するようになる。

末梢の成熟した CD4<sup>+</sup> T 細胞のほとんどは、このような自己の HLA-II と非自己抗原ペプチドの複合体を認識するような T 細胞受容体を発現し、これを認識して活性化され種々のリシカインを産生する。マウスの CD4<sup>+</sup> T 細胞は、リシカインの産生パターンにより、Th1 細胞 (炎症性 T 細胞) と Th2 細胞 (ヘルパー T 細胞) とに分類される。Th1 細胞は IFN- $\gamma$ 、TNF などを産生し、APC や CD8<sup>+</sup> 細胞傷害性 T 細胞を活性化して炎症反応を誘導する特徴を有する。いっぽう Th2 細胞は、IL-4, 5, 6, 10 などを産生して B 細胞の形質細胞への分化と増殖を促し、抗体産生を促進する<sup>29)</sup>。ただしヒトの場合には、マウスほど明確に Th1 と Th2 細胞を区別することはできない。

自己免疫疾患でも自己反応性 T 細胞が Th1 優位であるのか Th2 優位であるのかによって病態も異なってくる。慢性関節リウマチ、多発性硬化症やインスリン依存型糖尿病のように炎症性病変が発生し、組織破壊なども伴う自己免疫疾患では、自己反応性 Th1 細胞が優位であると考えられている。いっぽう、全身性エリテマトーデスのように自己抗体の産生が著明で、その作用により病態が形成される疾患では自己反応性 Th2 細胞が優位であると推定される。

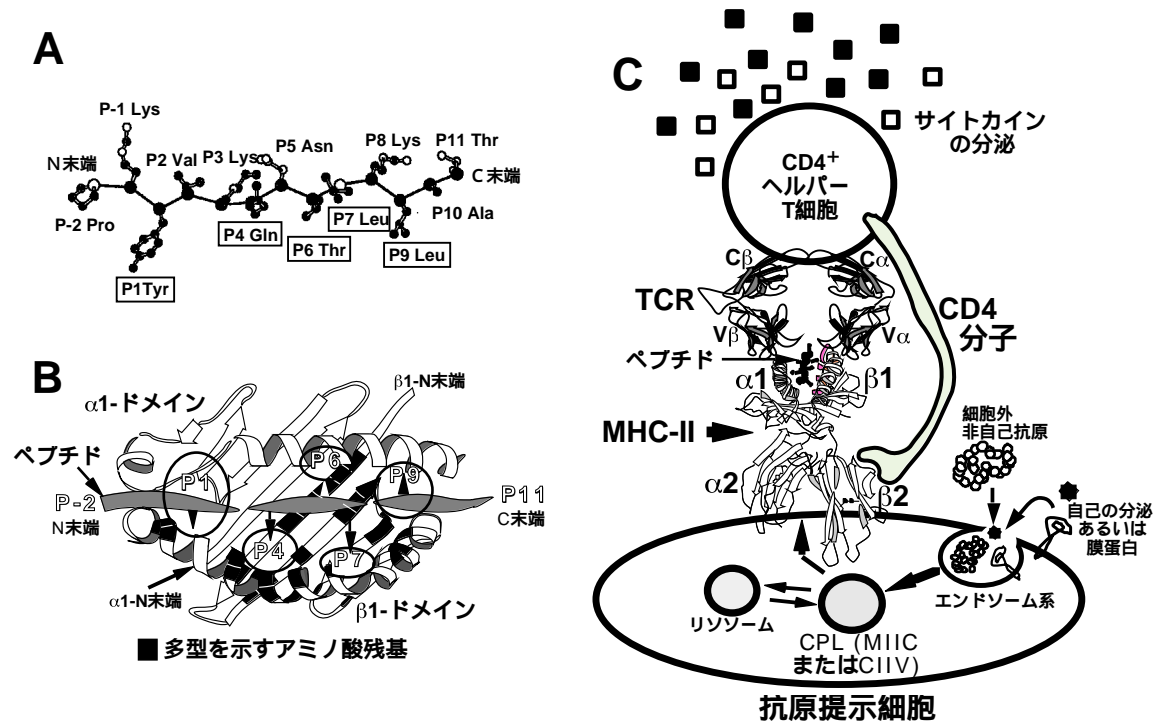


図2 HLA クラス II 分子による CD4<sup>+</sup> T 細胞への抗原ペプチドの提示<sup>28, 30)</sup>

A. HLA-II (HLA-DR1) により抗原提示を受けるインフルエンザヘマググリンペプチド (HA306-318) の構造を示す。DR1 分子との結合に重要なアミノ酸残基で、最も N 末端側の Tyr の位置を position1 (P1) として C 末端方向に番号を付けた場合の、各残基の番号およびアミノ酸を表示した。またアミノ酸の側鎖が、DR1 分子のペプチド収容溝の 5 個のポケットに結合するアミノ酸残基を四角で囲んで示した。ペプチド結合で結ばれたペプチドの主鎖を黒の実線で示す。各アミノ酸上の黒く塗りつぶした原子は DR1 分子のペプチド収容溝のポケットに埋まっている原子を、白い原子は DR1 分子とは接触していない原子を、灰色の原子は DR1 分子および溶媒に共に接している原子を示す。

B. HA306-318 を結合した DR1 分子を真上 (T 細胞受容体側) より見た立体構造を示す。円は、HA306-318 ペプチド上で DR1 分子との結合に重要な 5 個のアミノ酸残基 (P1, P4, P6, P7 および P9) の側鎖を収容すべく、DR1 分子のペプチド収容溝に存在するポケットの位置を示す。黒塗りの部分は HLA-DR 分子で多型を示すアミノ酸残基を示す。

C. 細胞外から抗原提示細胞に取り込まれた抗原がペプチドへと分解され、HLA-II と結合して CD4<sup>+</sup> T 細胞に認識される様子を示す。1, 2, 1 および 2 は、HLA-II の細胞外ドメインを示す。TCR 部分の、は TCR の鎖と鎖を、また C と V は定常領域と可変領域をそれぞれ示す。

HLA-II の立体構造が決定され、その細胞外ドメインの先端部分には、ペプチド上の特定の場所に位置するアミノ酸(HLA-II アンカー残基)の側鎖を収容して結合するための複数のポケットをもった溝が存在することが明らかとなった<sup>30)</sup>(図2B)。また HLA-II 結合性自己および非自己ペプチドの解析が進み、特定の HLA-II との結合に重要な役割を担う、ペプチド上のアミノ酸残基の位置(図2A)および種類(HLA-II 結合ペプチド)が明らかにされた。さらに HLA-II の多型はペプチド収容溝に集中し、これが溝およびポケットの構造の違いを生み出すため、結合ペプチドの構造(HLA-II 結合ペプチド)も HLA-II ごとに異なる<sup>31)</sup>。つまり個人が有する HLA-II の種類により、特定の抗原ペプチドを CD4<sup>+</sup> T 細胞に提示できるか否かの差が生じることになり、免疫応答の個体差が生じることになる。さらに限定された抗原ペプチドに対する T 細胞の免疫応答あるいは不応答が疾患の発症とつながっている場合には、HLA-II の多型は疾患感受性の個体差をも決定しうると考えられる。

### 3.6: RA と HLA-II との関連のメカニズム

#### 3.6.1: HLA-II 自身が RA への感受性あるいは重症化を決定している可能性 ;

この場合さらに以下の、少なくとも 4 つの可能性が提唱されている。

a. まず RA と関連の認められる HLA-II は、RA の病因あるいは、これを増悪する自己免疫現象を引き起こす何らかの自己抗原ペプチドを、自己反応性 T 細胞に提示する能力がある場合である<sup>32)</sup>。つまり、RA と関連の認められる HLA-II と、なんらかの自己ペプチドとの複合体に対して、T 細胞レセプターは、免疫寛容を獲得しておらず、これに自己反応性を示す T 細胞が存在する。いっぽう、非感受性 HLA-II は、このような自己ペプチドを結合しないか、結合してもそのような複合体の細胞表面における発現の密度が低いためにに対して免疫系は無視(免疫学的イグノランス)しているか、あるいは完全なトレランスを獲得している(図3)。著者らも、このような作業仮説にもとづき研究を行っている。

b. つぎの可能性は、RA と関連を示す HLA-II を有する個体では、T 細胞レセプターが他の個体とは異なり、RA における自己免疫現象を担う T 細胞が出現しやすいと言うものである。胸腺において未熟な T 細胞の中から、まず胸腺皮質上皮細胞上

に発現する自己の HLA と自己のペプチドに低い親和性を示すものが、選択的に生き残る(positive selection)。ついで皮質髄質境界領域に存在する骨髄由来の抗原提示細胞上に発現する、自己の HLA と自己のペプチドに親和性(自己反応性)を示すものが除去(negative selection)される。

HLA-II に結合する自己ペプチドのあるものは、その HLA-II 自身が分解されて出来たペプチドに由来することが知られている。RA に感受性を示す HLA-DR 分子は、特に鎖の第 70-74 残基にわたる QKRAA あるいは RRRRAA などのアミノ酸配列(いわゆる shared epitope)を共有している。このようなペプチドがいずれかの HLA-II と結合して、胸腺で RA における自己反応性 T 細胞レセプターを分化させ末梢に出現させている可能性が考えられる。あるいは、自己反応性 T 細胞を抑制するような調節性 T 細胞を除去している可能性も考えられる<sup>33)</sup>。

c. 先の shared epitope が、EBウイルスの gp110 あるいは大腸菌の熱ショック蛋白である dnaJ に由来する非自己抗原ペプチドと類似性が高いために<sup>34)</sup>、これらの非自己抗原に対する T 細胞の免疫応答が、自己ペプチドである shared epitope を結合した HLA に交差反応性を示し、自己免疫現象が生じる。

d. ごく最近、白人で RA 感受性を示す DRB1\*0401 および DRB1\*1001 分子は、細胞質内で分子のリソソームへの輸送に関わるシャペロンである hsp-70 蛋白と結合することが示された<sup>35)</sup>。したがって、これらの DR 分子は、他の DR 分子とは異なるエーケル経路でリソソームに運ばれ、エーケル抗原提示を行うことにより、RA の発症に関わっているのかも知れない。

#### 3.6.2: HLA-II と連鎖不平衡にある別の遺伝子が RA への感受性あるいは重症化を決定している可能性 ;

もし RA と関連の認められる特定の HLA-II 遺伝子座のごく近傍に、RA への感受性あるいは重症化を決定する未知の遺伝子が存在すると仮定しよう。このような遺伝子は、特定の HLA-II 遺伝子と常に連鎖して子孫に遺伝する。したがって、この RA 関連遺伝子を有する RA 患者では、特定の HLA-II 遺伝子を有する個体の頻度が高くなる。この場合、HLA-II は単なるマーカー遺伝子であり、病態の形成には何ら関与しない。



## 自己ペプチドに対する自己反応性T細胞の免疫応答

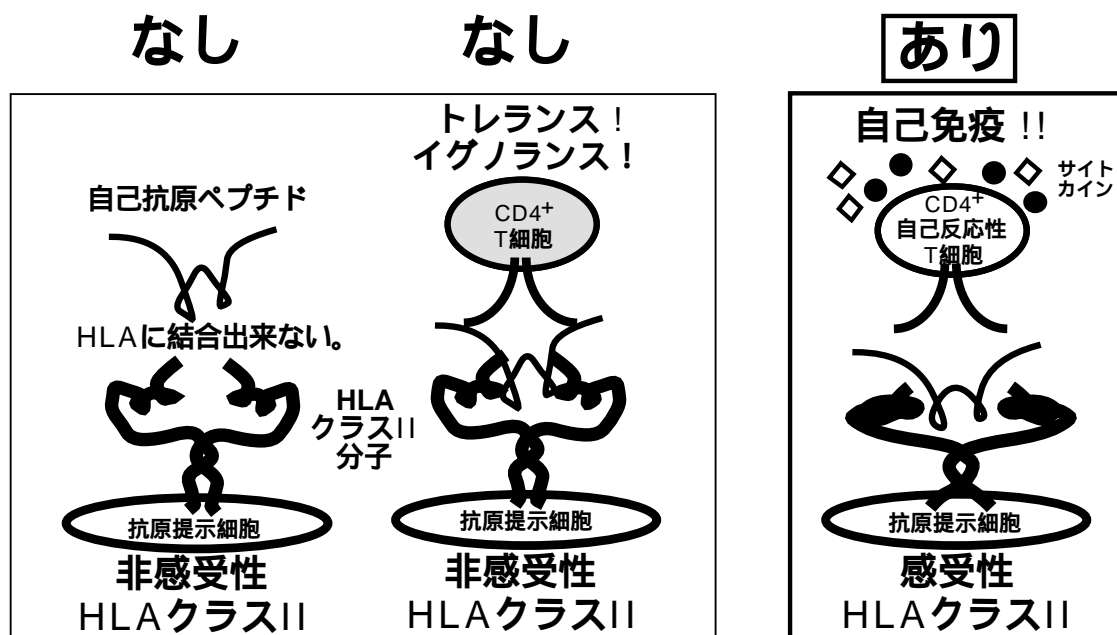


図3. 特定の HLA-II 対立遺伝子が特定の自己免疫疾患への感受性を決定する機序に関する仮説

自己免疫疾患に感受性を示す HLA-II 分子は、自己抗原ペプチドを自己反応性 T 細胞に提示してこれを活性化する。この T 細胞が IL-4, 5, 6, 10 などの Th2 型のサイトカインを産生する場合には、自己抗体が産出されやすい。いっぽう IFN や TNF などの Th1 型のサイトカインを産生する場合には、炎症性の組織破壊がおこりやすい。非感受性の HLA-II 分子は、このような自己ペプチドを結合できないために T 細胞がこれを認識することはない。あるいは両者が結合してもこのような複合体の細胞表面での密度が高い場合には、そのような複合体に対して親和性を示す TCR を発現する T 細胞は胸腺で消滅 (クローン欠失) するか、末梢でアナジーにおちいることにより免疫寛容 (トレランス) を獲得している。いっぽう細胞表面での発現密度が低い HLA・自己ペプチド複合体に対しては、免疫寛容 (トレランス) は成立していないため自己反応性を示す可能性を秘めた T 細胞が存在しうる。しかし、末梢の抗原提示細胞における HLA・自己ペプチド複合体の発現密度が低いため、末梢で自己反応性 T 細胞が活性化されることもない。つまり、このような HLA・自己ペプチド複合体は、免疫系からまったく無視された存在である (免疫学的イグノランス)。

### おわりに

今後、HLA 遺伝子領域に存在する RA への疾患感受性、あるいは重症化を決定する遺伝子およびその機能を解明するためには、疾病の発症における HLA 分子の役割の解析、および HLA 領域に存在する新しい遺伝子の同定が、重要な手がかりを与えてくれるであろう。また、疾患感受性の高い HLA 分子に結合して、T 細胞に病因と深い関わりを持つ免疫応答を誘導する抗原ペプチドの同定ならびに、これらの複合体を認識する T 細胞との相互関係を解析することは、今後の重要な研究課題である。なお HLA-II の構造と機能ならびに自己免疫疾患との関わりあいについては、他に詳細に記載した<sup>36-38)</sup>ので参考にされたい。

### 文献

1. Worthington J, Ollier WER. et al: Research practice, The arthritis and rheumatism council's national repository of family material: pedigrees from the first 100 rheumatoid arthritis families containing affected sibpair. **Br J Rheumatol**, 33: 970 - 976, 1994.
2. Ollier WER & MacGregor A: Genetic epidemiology of rheumatoid disease. **Br Med Bull**, 51: 267 - 285, 1995.
3. Aho K, Koskenvuo M, et al.: Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. **J Rheumatol**, 13: 899 - 902, 1986.
4. Wordsworth BP & Bell JI: The immunogenetics of rheumatoid arthritis. **Springer Semin Immunopathol.**, 14: 59 - 78, 1992.
5. Hazes JMS & Silman AJ : Review of UK data on the rheumatic diseases-2. Rheumatoid arthritis. **Br J Rheumatol**, 29: 310 - 312, 1990.
6. Pritchard MH: Evidence for a hypothetical non-HLA susceptibility gene in rheumatoid arthritis. **Br J Rheumatol**, 33: 475 - 479, 1994.
7. Sidebottom D, Bate AS, et al.: Lack of association between immunoglobulin light-chain constant- and variable-region polymorphisms (Ck, VkII, VIVII and VHIII) and rheumatoid arthritis. **Exp Clin Immunogenet**, 10: 129 - 136, 1993.
8. Wordsworth P: T cell genetics and rheumatoid arthritis (RA) **Clin Exp Immunol**, 111: 469 - 471, 1998.
9. McDermott M, Kastner DL, et al.: The role of T cell receptor chain genes in susceptibility to rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 38: 91- 95, 1995.
10. Jenkins RN, Nikaein A, et al.: T cell receptor Vb gene bias in rheumatoid arthritis. **J Clin Invest**, 92: 2688 - 2701, 1993.
11. Kurokawa M, Kato T, et al.: Characterisation of T cell clonotypes that accumulated in multiple joints of patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, 58: 546-553, 1999.
12. Evans TI, Han J, et al.: The genotypic distribution of shared-epitope DRB1 alleles suggests a recessive mode of inheritance of the rheumatoid arthritis disease-susceptibility gene. **Arthritis Rheum**, 38: 1754 - 1761, 1995.
13. Tsuchiya K, Kondo M, et al.: The HLA-DRB1 and or the DQB1 locus controls susceptibility and the DRB1 locus controls resistance to rheumatoid arthritis in the Japanese. **In HLA1991, Proceedings of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference** (edited by Tsuji, K., Aizawa, M., Sasazuki, T.) Vol Oxford Science Publications, p509 - 512, 1992.
14. Gregersen PK, Silver J, et al.: The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 30: 1205 - 1213, 1987.
15. Reinherz EL, Tan, K, et al. : The crystal structure of a T cell receptor in complex with peptide and MHC class II. **Science**, 286: 1913-1921, 1999.
16. Deighton CM, Walker DJ, et al.: The contribution of HLA to rheumatoid arthritis. **Clin Genet**, 36: 178 - 182, 1989.
17. Cornelis F, Faure S, et al.: New susceptibility locus for rheumatoid arthritis suggested by a genome-wide linkage study. **Proc Natl Acad Sci USA**, 95: 10746 - 10750, 1998.
18. Shiozawa S, Hayashi S, et al. : Identification of gene loci that predispose to rheumatoid arthritis. **Int Immunol**, 10: 1891-1895, 1998.

19. Wakitani S, Murata N, et al.: The relationship between HLA-DRB1 alleles and disease subsets of rheumatoid arthritis in Japanese. **Br J Rheumatol**, 36: 630 - 636, 1997.
20. DeJongh BM, van Romunde KJ, et al.: Epidemiological study of HLA and GM in rheumatoid arthritis and related symptoms in an open Dutch population. **Ann Rheum Dis**, 43: 613 - 619, 1984.
21. Thomson W, Peper L, et al.: Absence of an association between HLA-DRB1\*04 and RA in newly diagnosed cases from the community. **Ann Rheum Dis**, 52: 539 - 541, 1993.
22. Young A, Jaraquemada D, et al.: Association of HLA-DR4/Dw4 and DR2/Dw2 with radiologic changes in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 27: 20 - 25, 1984.,
23. Ollier W, Venables PJW, et al.: HLA antigen associations with extra-articular rheumatoid arthritis. **Tissue Antigens**, 24: 279 - 291, 1984.,
24. Westedt ML, Breedveld FC, et al.: Immunogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, 45: 534 - 538, 1986.
25. Weyand CM, Hicok KC, et al.: The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. **Ann Int Med**, 117: 801 - 806, 1992.
26. Toda Y, Minamikawa Y, et al.: Rheumatoid-susceptible alleles of HLA-DRB1 are genetically recessive to non-susceptible alleles in the progression of bone destruction in the wrists and fingers of patients with RA. **Ann Rheum Dis**, 53: 587 - 592, 1994.
27. MacGregor A, Ollier W, et al.: HLA-DRB1\*0401/\*0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in males, young age at onset and disease severity. **J Rheumatol**, 22: 1032 - 1036, 1995.
28. Germain RN & Margulies DH: The biochemistry and cell biology of antigen processing and presentation. in **Annual Review of Immunology** 11 (edited by Paul, W.E., Fathman, C.G., Metzger, H.), Annual Reviews Inc., Palo Alto, CA, pp403 - 450, 1993.
29. Mosmann TR & Sad S : The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. **Immunol Today**, 17: 138 - 146, 1996.
30. Stern LJ, Brown JH, et al. Crystal structure of the human class II MHC protein HLA-DR1 complexed with an influenza virus peptide. **Nature**, 368: 215 - 221, 1994.
31. Rammensee H-G, Friede T, et al : MHC ligands and peptide motifs: first listing. **Immunogenet**, 41: 178 - 228, 1995.
32. Hammer J, Gallazzi F, et al: Peptide binding specificity of HLA-DR4 molecules: Correlation with rheumatoid arthritis association. **J Exp Med**, 181: 1847 - 1855, 1995.
33. Salvat S, Auger I, et al.: Tolerance to a self-peptide from the third hypervariable region of HLA-DRB1\*0401 in rheumatoid arthritis patients and normal subjects. **J Immunol**, 153: 5321 - 5329, 1994.
34. Albani S, Keystone EC, et al.: Positive selection in autoimmunity: abnormal immune responses to a bacterial dnaJ antigenic determinant in patients with early rheumatoid arthritis. **Nature Med**, 1: 448 - 452, 1995.
35. Auger I, Escola JM, et al.: HLA-DR4 and HLA-DR10 motifs that carry susceptibility to rheumatoid arthritis bind 70-kD heat shock proteins. **Nature Med**, 2: 306 - 310, 1996.
36. 西村泰治 「HLA と疾患感受性」平野俊夫 編「免疫システムと疾患」羊土社、東京、pp28 - 42, 1997.
37. 西村泰治 カラー図説「MHC 分子の構造と機能」、特集 自己免疫病、日本臨床 55: 1318 - 1325, 1997.
38. 西村泰治 : HLA と免疫疾患. 病理と臨床 16: 581-592, 1998.