

RA 発症の環境因子について(ウィルス、喫煙、歯周病)

吉澤 誠司 浜の町病院 膠原病内科
(2012 年、第 13 回博多リウマチセミナー)

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) の病因は不明な点が多いが、RA になりやすい複数の遺伝要因(遺伝因子)を有する個体に環境因子が作用することで、抗シトルリン化ペプチド抗体 (anti-citrullinated peptide antibody; ACPA) やリウマトイド因子 (rheumatoid factor; RF) などの自己抗体が産生され、さらに環境因子が作用することで RA 発症に至ると考えられている(図 1)。遺伝因子に関してはゲノムワイド関連解析 (GWAS) により、多くの RA 疾患感受性遺伝子が同定されている。RA ではゲノム DNA が 100%共有される一卵性双生児の発症一致率は 15~30% 前後とする報告が多く[1,2]、種々の検討から、RA 発症における遺伝因子の関与は約 50%と見積もられ、残りは環境因子が支配していると考えられている[3]。一方、環境因子として、喫煙、感染症、生活習慣、ストレスなどが報告されているが、現時点で RA の病因との明確な関与が証明されたものは少数である。

本稿では RA の環境因子として報告が多数みられている喫煙、ウィルス感染を中心に、最近のトピックである歯周病を加えて紹介する。

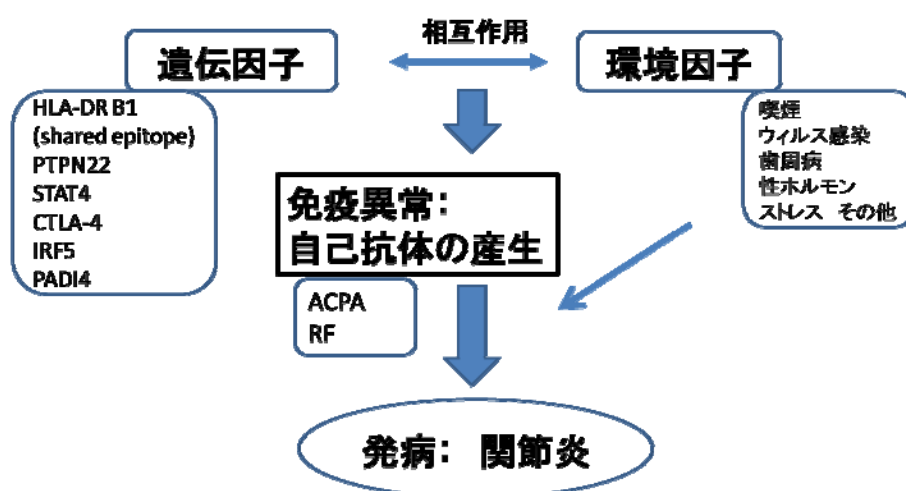


図1 関節リウマチ発症機序（仮説）

喫煙

喫煙は、現時点で、最も確立した RA の環境因子である。コホート研究などから、喫煙によって RA 発症のリスクが 1.5~2.5 倍程度上昇するとの報告があり[4-6]、喫煙量が多いほどリスクが増加する傾向がみられた[7]。また喫煙による RA 発症のリスクの上昇は主に RF 陽性 RA において認められ、RF 陰性群では弱い、認められていない傾向にあった[5-7]。その後、RA の疾患感受性遺伝子が明らかになるにつれて、RA の発症や病型に関する疾患感受性遺伝子と喫煙との相互作用が検討されてきた。Padyukov らは、HLA-DRB1 shared epitope(SE)と喫煙の相互作用を検討し、RF 陽性 RA においては、SE と喫煙が相乗的にリスクを高めるのに対し、RF 陰性 RA ではリスクの上昇は認められないことを報告した[8]。更に抗 CCP 抗体陽性および陰性 RA に対しても同様の検討

を施行し、HLA-DRB1 SE および喫煙それぞれ単独のリスク、相乗効果のいずれも抗 CCP 抗体の有無で顕著な差を認めた[9]。また Huizinga らは HLA-DRB1 SE 陽性群では喫煙と抗 CCP 抗体産生に関連がみられるが、陰性群では関連が認められないことを報告し[10]、Pedersen らは喫煙による RA 発症のリスクは、抗 CCP 抗体陽性 RA に限定されると報告している[11]。一方、Lee らによる大規模コホート研究において、RA における抗 CCP 抗体産生に関して、HLA-DRB1 SE、喫煙それぞれの有意な関連は証明されたが、SE と喫煙の相互作用は検出されなかった[12]。

HLA 以外の疾患感受性遺伝子についても喫煙との相互作用の検討が行われている。PTPN22(protein tyrosine phosphatase N22)はチロシン脱リン酸化酵素で、T 細胞の抗原レセプターからのシグナルを負に制御する分子である。PTPN22 をコードする遺伝子は、RA、SLE、1 型糖尿病など多彩な自己免疫性疾患に関連する遺伝子で、PTPN22-R620W は RA 感受性の多型として報告されている[13]。Källberg らの検討では PTPN22 多型と HLADRB1 SE は抗 CCP 抗体陽性の RA 発症に関して相互作用を示したが、PTPN22 多型と喫煙の相互作用については否定的であった[14]。また、Morgan らは RA における抗 CCP 抗体産生に対して、HLA-DRB1 SE、PTPN22、喫煙のいずれもが、独立に有意な関連を示し、RF に対しては、SE と喫煙のみが有意な関連を示すことを報告した[15]。

以上の結果から、喫煙と SE などの遺伝因子との相互作用に関しては今後検証が必要であるが、喫煙が RA 発症や抗 CCP 抗体産生に対する危険因子である点は、確実と考えられる。

感染症

RA の環境因子として微生物感染は、以前から強く疑われ、多くの研究がなされてきたが、RA 特異的な微生物は見出されていない。RA 発症における感染症の関与は比較的普遍的に存在する微生物に対する宿主応答の個体差による可能性が推測されている[16]。

以下に RA との関連する報告が多い Epstein-Barr ウィルス(EB ウィルス、EBV)、パルボウィルス B19、HTLV-I を中心に紹介する。

a. EB ウィルス

RA 患者血清における EBV 関連核抗原に対する抗体の存在、末梢血中の EBV コピー数の増加、滑膜における EBV の存在などの状況証拠が報告されている[17,18]。しかし、EBV が RA の直接の原因である可能性は否定されており、EBV の gp110 抗原に含まれるアミノ酸 QKRAA 配列が HLA - DRB1*0401 の配列と一致することから、分子相同性(molecular mimicry)を介した自己免疫誘導の可能性が考えられている[19]。

b. パルボウィルス B19

パルボウィルス B19 は小児の伝染性紅斑の原因ウィルスである。成人の感染例で RA 類似の多関節炎を発症することから、一部の RA の病因ウィルスとしての可能性が疑われてきた。RA 関節滑膜においてウィルス DNA および RNA、ウィルス蛋白 VP-1 の検出が報告されたが[20]、RA と対照群の間でウィルス DNA 検出率の差が認められないとの報告もあり[21]、評価は定まっていない。

c. レトロウイルス

HTLV-I 感染者での RA 類似の慢性関節炎の発見以降、RA 発症および進展におけるレトロウイルスの役割に注目が集まった。健常人と比較して、血清中の HTLV-1 抗体陽性率が高率であること、滑膜細胞に HTLV-I の tax 遺伝子産物が発現すると IL-6 など炎症性サイトカインの産生を促すことから、一部の RA 患者では滑膜細胞への HTLV - I 感染が病態形成に関与している可能性がある[22-25]。しかし、一般的な RA との関連は検証されていない。

関節リウマチと歯周病

歯周病は common disease であり、成人における歯の喪失の大部分は歯周病による。歯周病は骨周囲組織の慢性炎症であり、進行すると骨破壊に至る臨床経過、疾患感受性が複数の遺伝因子と環境因子によって規定されるなど RA との類似性が指摘されている。RA と歯周病との関連を支持する疫学調査として、RA 患者の歯周病罹患率は高く、歯周病の重症度は RA の疾患活動性と関連することなども報告されている[26-28]。

近年、歯周病の主要な病原性細菌である *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) と RA の関連が注目されている。RA 患者における *P.gingivalis* 感染に関しては、本菌の DNA が RA 患者の血清や滑液から高頻度に検出されたこと、また RA 患者では健常者と比べ *P.gingivalis* に対する血清 IgG 抗体価が高いとする報告がある[29,30]。Mikuls らの研究では、RA 患者は健常者と比べ *P.gingivalis* に対する血清 IgG 抗体が高いこと、また RA 患者を *P.gingivalis* に対する血清抗体価の高い群と低い群で分けた場合、抗体価が高い群では、抗 CCP IgM 抗体価、抗 CCP IgG2 抗体価、CRP 値がより高いことを報告している[31]。これらのデータは、*P.gingivalis* が RA のリスクを上昇させる可能性を示唆している。更に、*P.gingivalis* がシトルリン化酵素を有することも明らかにされ、フィブリンなどの蛋白質をシトルリン化させることで、自己抗体産生を促し、RA の発症や進行に関与している可能性も指摘されている[32]。

関節リウマチと歯周病の病因・病態における共通点

- 慢性の炎症性疾患
- 炎症性メディエーターの関与
TNF - α ・ IL-1 β など炎症性サイトカイン、プロスタグランジン、MMP
- 免疫の異常 リウマトイド因子
- 遺伝的因子 HLA-DR4
- 環境因子 喫煙

おわりに

RA の環境因子については、以前は疫学的調査が中心であったが、近年は疾患感受性遺伝子との相互作用や抗 CCP 抗体との関連などの研究が進み、RA の発症機序に関しての知見が蓄積されつつある。本稿では喫煙、ウイルス感染、歯周病を紹介したが、その他にもこれまで示唆されている様々な生活習慣関連因子との関連も解析されている。今後、病因・病態の解明が進み、治療への応用も期待される。

参考文献

1. Aho k, et al. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986; 13:899.
2. Silman AJ, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 2:903.
3. MacGregor AJ, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000; 43:30.
4. Karlsson EW, et al. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999; 42:910.
5. Uhlig T, et al. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:47.
6. Stolt P, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 835.
7. Costenbader KH, et al. Smoking intensity, duration and cessation and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 2006; 11:503.
8. Padyukov L, et al. A gene-environmental interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3085.
9. Klareskog L, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 56:38.
10. Linn-Rasker SP, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:366.
11. Pedersen M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:133.
12. Lee H-S, et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide. A mixed picture in three large north American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 2007; 171:538.
13. Begovich AB, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004; 75:330.
14. Källberg H, et al. Gene-gene and gene-environment interaction involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2007; 80:867.
15. Morgan AW, et al. Reevaluation of the interaction between HLA-DR shared epitope alleles, PTPN22 and smoking in determining susceptibility to autoantibody-positive and autoantibody negative rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. *Arthritis and Rheum* 2009; 60:2565.
16. Münz C, et al. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol* 2009; 9:246.
17. Ferrell PB, et al. Seroepidemiological study of relationship between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1981; 67:181.
18. Saal JG, et al. Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1485.
19. Roudier J, et al. The Epstein-Barr virus glycoprotein gp110, a molecular link between HLA DR4, and rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 1998; 27:371.
20. Takahashi Y, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*

- 1998; 95:8227.
21. Peterlana D, et al. The presence of parvovirus B19 VP and NS1 genes in the synovium is not correlated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1907.
 22. Sato K, et al. Arthritis in patients with human T lymphocyte virus type I. Clinical and immunologic features. *Arthritis Rheum* 1996; 39:463.
 23. Eguchi K, et al. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55:123.
 24. Franchini G, et al. Molecular mechanism of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *Blood* 1995; 86:3619.
 25. Yamashita I, et al. Transactivation of the human interleukin-6 gene by human T-lymphotropic virus type I tax protein. *Blood* 1994; 84:1573.
 26. Dissick A, et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol* 2010; 81:223.
 27. Kasser UR, et al. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2248.
 28. Mecardo FB, et al. Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 2003; 30:761.
 29. Ogrendik M, et al. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *Med Gen Med* 2005; 7:2.
 30. Moen K, et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:656.
 31. Mikuls TR, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivaris* (*P.gingivaris*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2009; 9:38.
 32. Wegner N, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010; 233:34.

参考資料：RA と抗シトルリン化ペプチド抗体[1]

1. 抗 CCP 抗体の臨床的意義

抗 CCP 抗体に代表される抗シトルリン化ペプチド抗体 (anti-citrullinated peptide antibody; ACPA) は、RA に特異性が高く、感度も RF と同等以上であることから、RA の診断に広く用いられている[2]。また、抗 CCP 抗体は関節予後不良因子としても注目されており、とくに抗体価が高い症例では関節破壊のリスクが高い[3]。

2. シトルリン化酵素

シトルリン化ペプチドは peptidyl arginine deiminase (PAD) により、アルギニン残基が脱イミノ化されることで生成される。ヒトでは 5 種類の PAD が知られており、PAD2 と PAD4 が RA の関節液中の細胞や滑膜組織に発現している[4, 5]。PAD2 は滑膜や血球系細胞の他、脾臓、胸腺、骨格筋などに広く発現している。一方、PAD4 の発現は好中球や単球・マクロファージなど血球系細胞に局限する。アルギニンは塩基性アミノ酸であり陽性荷電であるが、シトルリンは中性である。シトルリン化で極性が失われるため、ペプチドの立体構造に変化が生じうる。また、シトルリン化によって一部のペプチドは shared epitope を有する HLA-DR 分子により強固に結合し、T 細胞をより強く活性化することが報告されている[6]。

3. 抗 CCP 抗体産生機転

GWAS により PAD4 は RA の疾患感受性遺伝子であることが明らかにされた[6]。また、抗 CCP 抗体は RA の発症の前に検出されることから[8]、シトルリン化ペプチドの生成とそれに対する免疫応答は RA の病因・病態に深くかかわっていると考えられる。また、抗 CCP 抗体の全 IgG に占める割合は関節液のほうが血清よりも高く、関節滑膜で抗 CCP 抗体産生 B 細胞が検出されることなどから[9, 10]、抗 CCP 抗体は関節内で産生され、シトルリン化ペプチドに対する免疫応答も関節局所で生じていると考えられている。

4. RA cycle

RA 患者検体を用いた解析により、抗 CCP 抗体が関節内のシトルリン化抗原と免疫複合体を形成することにより、関節炎発症に至るという仮説が考えられている。van Venrooji らは以下のような“the Rheumatoid arthritis cycle”を提唱している[11]。

Step1

RA の関節で、外傷や感染症などの誘因により炎症細胞が浸潤し、細胞死に至り、PAD が活性化される。

Step2

PAD で細胞内のペプチドがシトルリン化される。また細胞外に漏出した遊離 PAD が細胞外のペプチドをシトルリン化する。

Step3

シトルリン化ペプチドに対する免疫応答で抗原提示が行われ、ACPA が産生される。

Step4

シトルリン化ペプチドを含む免疫複合体が形成され、補体活性化や Fc 受容体を介してマクロファージや滑膜細胞を活性化する。

Step5

活性化された細胞が炎症性サイトカイン産生や免疫担当細胞のリクルートメントを促し、炎症が遷延して持続的滑膜炎を発症。

上記の過程で ACPA が認識するシトルリン化ペプチドは RA 発症前の場合には必ずしも関節局所で産生されるとは限らない。例えば、喫煙者の気管支肺胞洗浄液中にはシトルリン化ペプチドを含むマクロファージが、検出されることから、RA 発症前のシトルリン化ペプチドに対する最初の免疫応答は肺内で生じている可能性もある [12]。

文献

1. 沢田哲治 抗シトルリン化ペプチド抗体は関節リウマチの病態の本体か。分子リウマチ治療 2010; 3:11.
2. Nishimura K, et al. Meta-analysis : diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007; 16:797.
3. Syverson SW, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis : results from a 10-year longitudinal study. Ann Rheum Dis 2008; 67:212.
4. Vossenaar ER, et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzyme in monocytes and macrophages. Ann Rheum Dis 2004; 63:373.
5. De Rycke L, et al. Synovial intracellular citrullinated proteins co-localizing with peptidylarginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity. Arthritis Rheum 2005; 52:2323.
6. Suzuki A, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase, are associated with rheumatoid arthritis. Nat Genet 2003; 17:395.
7. Hill JA, et al. Cutting edge : the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA DRB1 * 0401 MHC classII molecule. J Immunol 2003; 171:538.
8. Nielen MM, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis : a study of serial measurements in blood donors. Arthritis Rheum 2004; 50:380.
9. Masson-Bessiere C, et al. In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum. Clin Exp Immunol 2000; 119:544.
10. Rosengren S, et al. Elevated autoantibody content in rheumatoid arthritis synovia with lymphoid aggregates and the effect of rituximab. Arthritis Res Ther 2008; 10: R105.
11. Van Verooij WJ, et al. An important step towards completing the rheumatoid arthritis cycle. Arthritis Res Ther 2008; 10:117.
12. Klareskog L, et al. Rheumatoid arthritis. Lancet 2009; 373:659.