

リウマチ炎症におけるサイトカインの役割

大塚 毅 九州大学病態修復内科学（第一内科）
（2001 年、第 2 回博多リウマチセミナー）

インターフェロン β (IFN β) 遺伝子の同定 (1980) 以後、免疫細胞の増殖・分化に影響する様々な液性因子が同定された。リンパ球から作られるリンフォカインや単球・M ϕ から作られるモノカインといわれていたものは、様々な細胞から作られることが判明したため現在では総称してサイトカインといわれる。

インターロイキン (IL) は白血球相互の情報交換を行う物質、IFN はウイルスに対する干渉作用を持つ物質、コロニー刺激因子 (CSF) は血液細胞の増殖・分化を促進する物質として命名されているが、生体内ではさらに多彩な機能を持つ。

現在までに 50 種類以上の物質がサイトカインとして同定された。

いずれのサイトカインも標的細胞に存在する特異的な受容体に結合後、タンパク質リン酸化を介したシグナル伝達により機能発現を惹起する。

サイトカインは必ずしも液性因子でないこともある。その受容体は必ずしも細胞膜上に存在せず可溶化したものもある。

サイトカイン以外にも細胞接着因子（細胞と細胞の直接接着を促す）によって免疫担当細胞へのシグナルが伝達される。

サイトカインの同定ができるようになって、マウスのヘルパー T 細胞のサイトカイン産生を調べたところ産生パターンが 2 分されることがわかった。(図 1) 未解決の問題は多いが、Th2 サイトカインは効率よく B 細胞の抗体産生を誘導し、その異常優位状態をアレルギーと解釈することが可能である。いっぽう、Th1 サイトカインは M ϕ を活性化し遅延型過敏反応を惹起する。Th0 を起源に Th1・Th2 が分化すると考えられ、いずれにも分類できないものも in vivo では多く存在する。

Th1 は IFN- γ を Th2 は IL-10 を産生して互いを制御する。

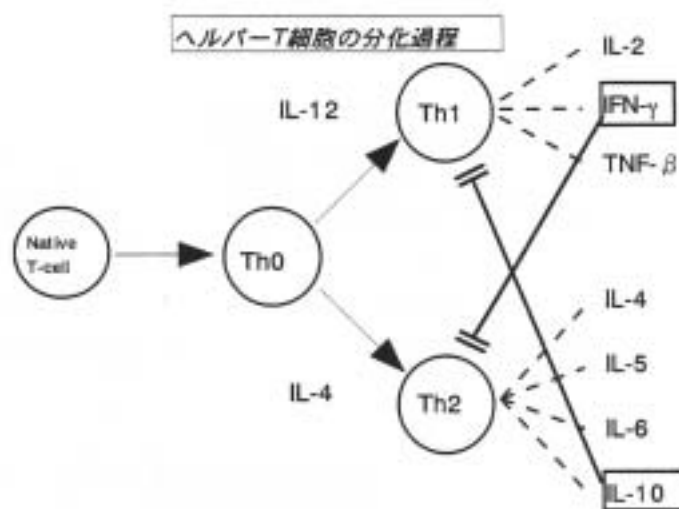


図 1 Mosmann TR et al. *J Immunol* 136, 2348 (1986) より改変

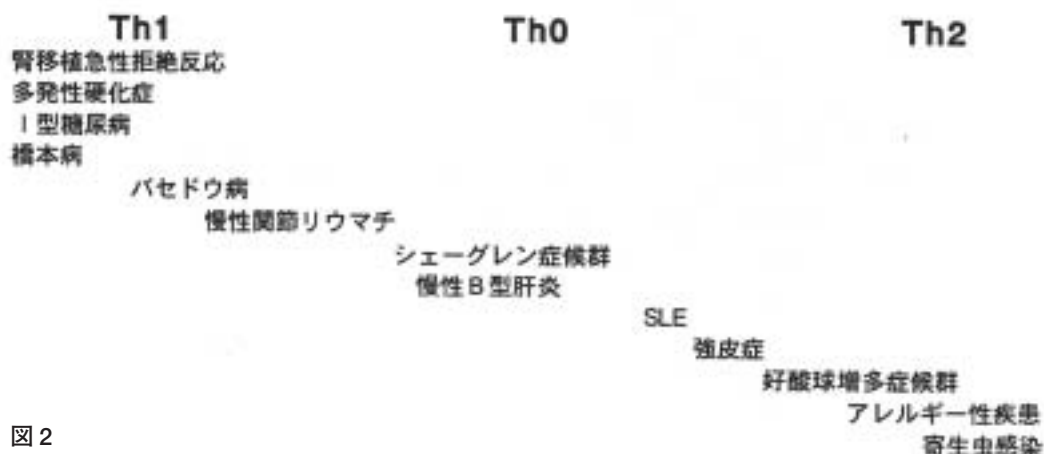


図 2

免疫疾患に対して Th1 型あるいは Th2 型と分類する試みがなされている。

RA では T 細胞の活性化とともにマクロファージ系細胞の活性化が特徴的であり、その結果 IL-1・IL-6・TNF α などの炎症性サイトカインが病態形成に大きな役割を果たしている。これらの炎症性サイトカインを制御することが動物モデル関節炎のみならず RA でも有効である一方 IFN γ は増悪させることから、RA はどちらかというと Th1 主導と考えられている。

SLE や強皮症などの全身性自己免疫疾患では動物モデルにおいても Th2 優位とする報告が多い。

第1期 滑膜に連した抗原による免疫応答の開始

第2期 慢性炎症の展開

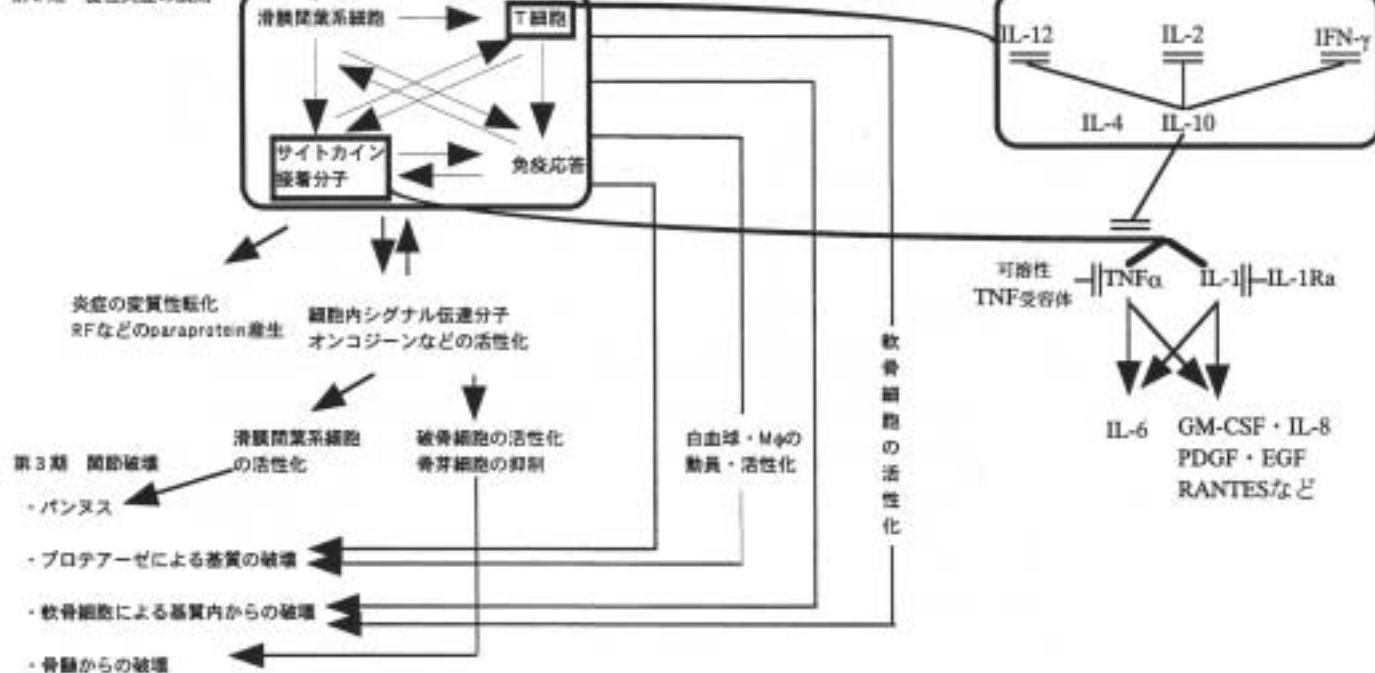


図3 RA病態形成とサイトカインの関与

表1 抗サイトカイン療法にて予想される問題点

注射局所の反応	(+)
易感染性	(-)
ループス様症状	(±)
二次抗体の出現	(±)

【文献】

- Mosmann TR et al. Two types of murine helper T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activity and secreted proteins. J Immunol 136, 2348, 1986.
- Del Prete G The concept of type-1 and type-2 helper T cells and their cytokines in humans. Int Rev Immunol 16, 427-55, 1998.
- Akahoshi M et al. Th1/Th2 balance of peripheral T helper cells in systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism 42, 1644-1648, 1999
- Kim WU et al. Divergent effect of cyclosporine on Th1/Th2 type cytokines in patients with severe, refractory rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology. 27, 324-31, 2000.
- Charles P et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. Journal of Immunology 163, 1521-8, 1999.
- Rudwaleit M et al. Response to methotrexate in early rheumatoid arthritis is associated with a decrease of T cell derived tumour necrosis factor alpha, increase of interleukin 10, and predicted by the initial concentration of interleukin 4. Annals of the Rheumatic Diseases. 5, 311-4, 2000.
- Chaeles PJ et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor a. Arthritis & Rheumatism 43, 2383-2390, 2000.