

脊椎関節炎の炎症と免疫のメカニズム

千代田病院 リウマチ科・整形外科

首藤 敏秀

(2026年 第25回博多リウマチセミナー)

脊椎関節炎(Spondyloarthritis ; SpA)は、仙腸関節炎や脊椎炎、末梢関節炎、付着部炎、指趾炎などのほか、関節外症状として乾癬、炎症性腸疾患など共通の臨床的特徴を有する疾患群である。体軸性SpA(強直性脊椎炎 ;AS およびX線基準を満たさない体軸性SpA ;nr-axSpA)、乾癬性関節炎(PsA)、反応性関節炎(ReA)、炎症性腸疾患(IBD)に伴う関節炎、分類不能脊椎関節炎などが含まれる¹⁾。病態においてもこれらに共通する特徴が認められており、遺伝的素因、腸管免疫、力学的ストレス、細菌・菌体成分への曝露など多様な因子が関与するとされている。

1. SpAの病態の概要(図1)

SpAの発症や病態に関わる主な要因が図1.①～⑤)にまとめられている²⁾。HLA-B27遺伝子をはじめとした遺伝的素因を有する個体(①)に、腸管免疫異常や微生物由来成分による自然免疫の活性化などのトリガー(②)が加わると、IL-23-IL-17軸を中心とした免疫応答(③)が誘導され、腱などの骨への付着部など力学的ストレスを受けやすい部位に炎症(付着部炎など)が生じる(④)と一般に考えられている。付着部炎が生じた骨においては、骨吸収により骨びらんを生じる一方で、新生骨形成も伴う(⑤)。

病態の各段階における炎症と免疫の詳細なメカニズムについては不明な点が多いが、図1に沿って①～③を中心に概説してみたい。

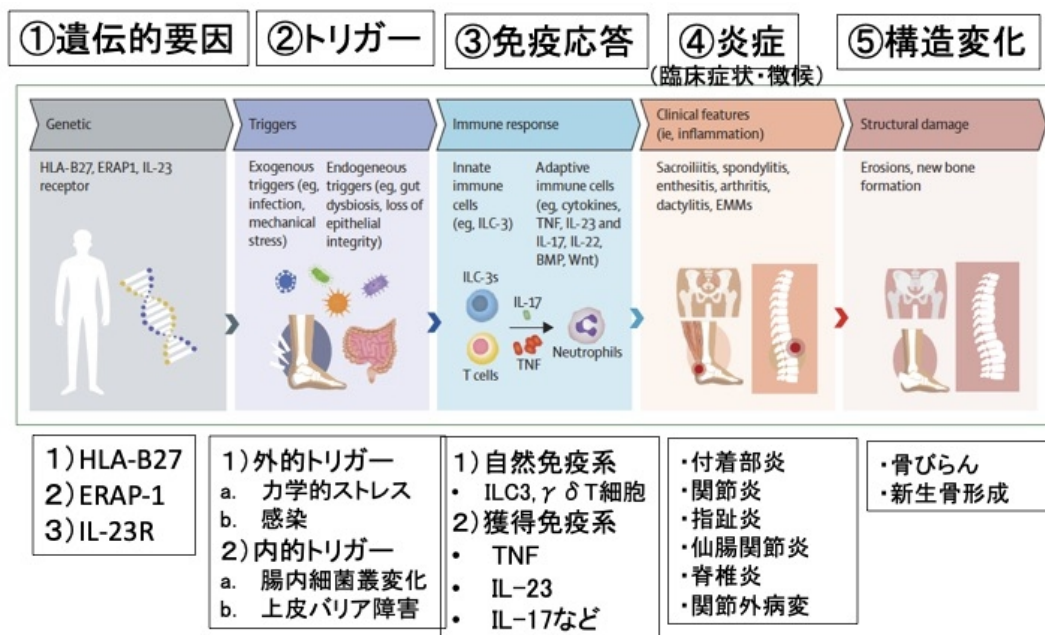


図1.SpAの病態(文献2より)

① 遺伝的素因 (図 1)

主要組織適合遺伝子複合体 ; Major Histocompatibility Complex (MHC) として HLA-B27、非 MHC 遺伝子として、小胞体アミノペプチダーゼ-1 (ERAP-1) およびインターロイキン-23 (IL-23) 受容体の関与が挙げられる。

1) HLA-B27

AS の一卵性双生児における一致率は 50~63%と二卵性双生児の 13~20%に比して著しく高い。そのことから, AS の発症に遺伝的素因が強く関与していることが示唆される³⁻⁵⁾。AS 患者の約 75~90%が HLA-B27 陽性である。一般住民における HLA-B27 の保有率が高い地域では AS の高い有病率が報告されている。HLA-B27 陽性患者では罹患部位の MRI 上の骨髄浮腫の範囲や程度が強いかも知られており、発症のみならず病態にも関与している可能性が示唆される。動物モデルにおいては、ヒトの遺伝子である HLA-B27 を導入したトランスジェニックラットが関節炎や乾癬様皮疹、腸炎など SpA 様の特徴を発現する。このことから HLA-B27 分子自体が病態に関わる可能性が示された。詳細な機序は明確にはなっていないが、いくつかの仮説が提唱されている。HLA-B27 は、分子構造上不安定で、ホモダイマーを形成したり (HLA-B27 ホモダイマー仮説)、分子の折りたたみ構造の異常 (misfolding) を生じやすい (HLA-B27 misfolding 仮説)。それらの構造変化は IL-23 産生亢進を誘導する。IL-23 産生亢進は TNF、IL-17 などのサイトカイン発現増加を招く。また HLA-B27 はタイプ I の MHC であり、何らかの抗原を T 細胞に提示する機能を有しており、細菌由来のペプチドなどが関節炎を起こす候補として挙げられている (抗原ペプチド仮説)。提示された抗原を T 細胞が認識する際に必要なのが、T 細胞受容体 (TCR) であるが、TCRVβ9 に対するモノクローナル抗体により bDMARDs 抵抗性の長期罹患 AS が寛解導入されたことが報告され治療が行われている⁶⁾。

2) 小胞体アミノペプチダーゼ-1 (Endoplasmic reticulum aminopeptidase-1; ERAP-1)

ゲノムワイド関連解析(Genome-wide association studies; GWAS)により、HLA-B27 以外にも、AS に関与する多数の遺伝子が検出された²⁰⁾。そのひとつが endoplasmic reticulum aminopeptidase (ERAP)であるが、ERAP-1 は HLA-B27 などの MHC クラス I 分子に提示される抗原ペプチドを切断する小胞体内の酵素で、その活性により抗原の提示されやすさや HLA-B27 の安定性などに影響を及ぼす可能性があると考えられる。ERAP-1 の遺伝子多型は HLA-B27 陽性者に限り AS 発症に関与しており、上記抗原ペプチド仮説を支持する結果と思われる⁷⁾。

3) インターロイキン-23 (IL-23) 受容体

IL-23 は主に樹状細胞やマクロファージから産生され、IL-23 受容体を発現する Th17 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、タイプ 3 自然リンパ球 (ILC3) などを活性化し、IL-17 や IL-22、TNF などの産生を促す。特に付着部に存在する IL-23 受容体陽性の自然免疫系細胞が、力学的ストレス刺激を受けて付着部での炎症が誘導される点が SpA の特徴とされる。遺伝学的にも GWAS で IL-23 受容体多型は AS や PsA の発症リスクと関連していることが報告された⁷⁾。臨床的には IL-23 阻害薬が PsA の末梢病変や乾癬の皮膚病変に有効である。一方で体軸性 SpA や PsA の体軸病変に対しては明らかな効果が示

されていない。以下に示すように IL-17 産生経路として IL-23 依存的な経路のほかに IL-23 非依存的な経路の存在がこの乖離の理由として引用され、説明されることが多い^{8,9)}。

2. トリガー（誘因）（図 1）

上述のような遺伝的素因を有する個体がすべて SpA を発症するわけではない。HLA-B27 遺伝子を保有するヒトにおいても AS を発症するのは 10%未満とされる¹⁾。力学的ストレスや微生物に由来するトリガー（刺激）を受けて初めて次の免疫応答が生じると考えられる^{10,11)}。感染と SpA の関連を示唆する臨床的典型案例が感染後に続発する反応性関節炎（ReA）である^{12,13)}。腸管の炎症による腸上皮バリアの機能障害や乾癬による皮膚バリアの障害は、菌体や菌体成分への免疫細胞の曝露を促進しうる。ここでは外的トリガーと内的トリガーに分けて解説する。

4) 外的トリガー

(a) 力学的ストレスの重要性

PsA では外傷歴と発症の関連を示す報告が多い¹¹⁾。また AS 患者のアンケートでも約 25%が発症前数ヶ月以内の明確な外傷イベントを記憶していることが報告されている¹⁴⁾。SpA の動物モデルである TNF トランスジェニックラットでは尾部懸垂による後肢の免荷によってアキレス腱付着部炎が抑制される¹⁵⁾。SpA の付着部炎の成立において力学的ストレスは主要なトリガーとして位置付けられている。その作用機序としては以下（# 1）のような経路が想定されている（私見）。

1. 力学的ストレス→微小損傷・DAMPs* 放出→マクロファージ/樹状細胞活性化→IL-23 産生

(間接的) →IL-23R 陽性常在細胞 (γδT 細胞、ILC3、MAIT 細胞) →IL-17、IL-22 産生→付着部

炎

(* DAMPs : Damage-Associated Molecular Patterns ;感染を伴わない組織損傷や細胞死によって宿主から出る組織障害由来分子。細胞外基質の損傷に由来するヒアルロン酸断片や好中球・単球に由来する S100A8/A9 などがあり、toll-like receptorなどを介して細胞にシグナルが入る)

(b) 感染、細菌や菌体成分の関与

ReA は泌尿生殖器や腸管など関節以外の細菌感染症後に発症する無菌性の関節炎である。HLA-B27 保有は ReA 発症の危険因子の 1 つである。罹患関節からは生菌は培養同定されないが、ReA 患者の関節内に細菌の抗原や核酸の同定が報告されている¹³⁾。例えばサルモネラ外膜蛋白やそれに対する特異的 T 細胞が ReA の滑液中で増加し IL-17 や IL-23 を産生することが示されている。

上記の HLA-B27 トランスジェニックラットは無菌の飼育状態では発症せず、腸内細菌の存在下で、はじめて発症することから、腸内細菌叢および菌体成分の病態への関与が指摘されている^{11,15)}。別の SpA 動物モデルである SKG ラットも無菌飼育では発症を認めない。これにβ-galcan (細菌や真菌の細胞壁菌体成分) を投与すると関節炎、付着部炎、皮膚炎、腸炎を発症する。

5) 内的トリガー

(a) 腸内細菌叢の変化

IBD においては腸内細菌叢の変化が報告されているが、AS においても IBD 類似の腸内細菌叢の異常が報告され、疾患活動性や免疫細胞活性化と相関するとされる^{16,17)}。PsA など他の SpA においても腸内細菌叢異常の報告は多い。HLA-B27 で提示される抗原エピートープと相同性を持つ細菌ペプ

チドが AS 患者の便中に豊富に存在することも報告されている。また HLA-B27 保有者は疾患が未発症の場合でも腸内細菌叢のプロファイルに影響があるとされる。これは AS の腸内細菌叢の異常が疾患やその治療により生じた二次的なものではなく、少なくとも一部は AS 関連遺伝子によって影響を受けているという仮説を支持する¹⁸⁾。

(b) 腸管炎症による腸管バリア障害は細菌や菌体成分への曝露を促進

SpA 患者の約 60~70%に肉眼的あるいは組織学的に腸管の炎症性変化を認め、SpA の 7%が炎症性腸疾患(IBD)を発症する。また IBD 患者の約 3 割に脊椎・関節症状が出現する¹⁷⁾。

AS 患者における腸内細菌叢異常の存在は、腸管上皮バリアと腸管血管バリアの両方に変化をきたし、腸内細菌菌体成分の血中移行に繋がるということが報告されている¹⁷⁾。

IL-23 は腸管粘膜の恒常性の維持や腸管上皮のバリア機能に重要であるが、腸炎では IL-23 の産生が増加する。腸炎に伴う腸内細菌叢の異常やバリア機能障害は細菌抗原への曝露を生じうる¹⁹⁾。

腸管バリア障害の観点からは以下のような病態モデル (#2) が想定される (私見)。

#2 腸管バリア障害→PAMPs*→IL-23 産生 (腸管) →IL-17 産生細胞の準備 (priming) →付着部への力学的ストレス→微小損傷→DAMPs→IL-23 依存的/非依存的 IL-17+TNF→付着部炎

(* PAMPs : Pathogen-Associated Molecular Patterns ; 代表的なものとして細菌菌体成分である Lipopolysaccharide (LPS)やペプチドグリカン (PG)がある。Toll-Like Receptor などを通して細胞にシグナルが入り、IL-23 など炎症に関わるサイトカインを誘導する。)

(c) 乾癬における表皮バリア障害

乾癬においても皮膚バリアの障害が細菌や菌体成分への曝露を増やし、免疫反応を活性化するという説は、複数のエビデンスから支持されている²⁰⁾。

3. 免疫応答 (図 1)

6) 付着部炎に関与する主なサイトカイン

TNF 阻害薬および IL-17 阻害薬の臨床的有効性からも、TNF や IL-17 が、SpA における主要な炎症性サイトカインの経路であるという考えが支持されている (図 2)²¹⁾。

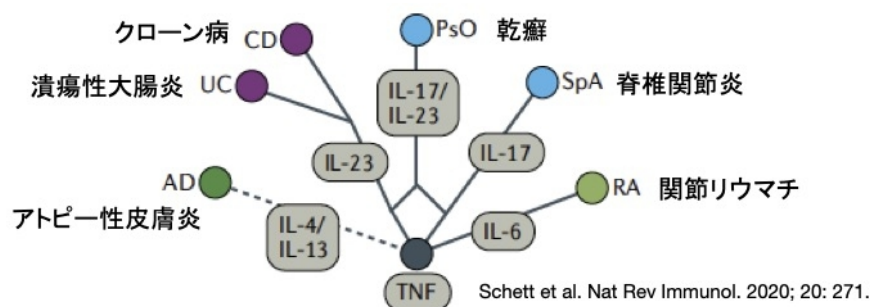


図 2. サイトカイン阻害の効果からみた免疫・炎症性疾患のサイトカインツリー (文献 21 より)

TNF と IL-17 は in vitro ではいずれも骨芽細胞の機能を抑制する。しかし、一定の状況下では、これらのサイトカインが骨形成を促進することが示されている¹⁵⁾。そのため、これらのサイトカインを阻害することで付着部の炎症のみならず新生骨形成の進行を抑制できる可能性が示唆される。JAK 阻害剤も

SpA に対する有効性が報告されている。IL-23 受容体の細胞内下流シグナルには JAK-STAT 系が存在するので、そこが作用標的の候補のひとつとなりうるが詳細は不明である。

IL-23 を過剰発現させたマウスは、付着部炎、末梢関節炎、仙腸関節炎、脊椎炎、乾癬など SpA 様の特徴を発現する²²⁾。HLA-B27 トランスジェニックラットにおいて IL-23 中和抗体を事前に投与しておくとう関節炎の発症が抑制される。同ラットにおいて IL-17 中和抗体は事前投与で関節炎の発症が抑制するばかりか、関節炎発症後に投与しても関節炎が有意に抑制されたという²³⁾。この動物モデルの結果からは、IL-17 は関節炎の発症前から発症後まで関わっていることが示唆される。(一方、IL-23 中和抗体を発症後に投与しても無効であったとされており、IL-23 は関節炎発症のステージで重要な役割をしているのかも知れない)²³⁾。

上記のように体軸病変に IL-23 阻害剤が無効の理由として、上述のように脊椎の靭帯付着部における IL-23 非依存性の IL-17 産生の経路があるためと説明されることが多い^{8,9)}。しかし、脊椎の靭帯付着部の深部にある骨髄で好中球や骨髄球など IL-23 を産生する細胞が多く集積(膝の 25~70 倍の IL-23 産生量)しているという報告も近年なされている^{24,25)}。体軸にはより高用量の IL-23 阻害剤が必要なかもしれない(あくまで私見)。

AS における靭帯骨棘形成に関しては、骨形成促進因子 Wnt とこれに拮抗する Dkk-1 のシグナルのバランスによって調節されている可能性が示されている²⁶⁾。TNF 阻害剤を投与しても不十分な CRP 低下例では靭帯骨棘形成が進行しやすいことが報告されている。高濃度の TNF α が存在する状況では Wnt が減少、Dkk-1 が増加し骨形成が抑制されるが、低濃度の TNF α が存在する状況では Wnt シグナルが増加し骨形成が促進するという説も報告されている²⁷⁾(図 3)。

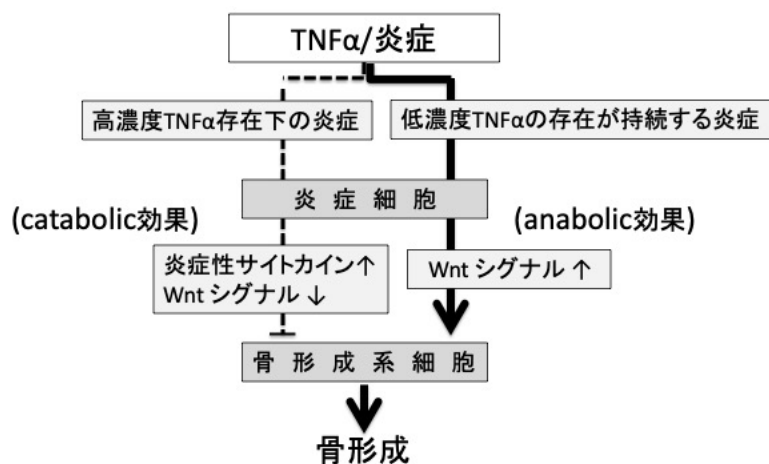


図 3. TNF は濃度によって AS の新生骨形成に異なる影響を及ぼす (文献 27 より引用改変)

7) 付着部炎に関与する主な免疫細胞

付着部炎は、上述のように遺伝的要因を背景に、力学的ストレス、腸管上皮、皮膚のバリア障害、感染などによる菌体への曝露などがトリガーとなって免疫応答を生じて発症すると考えられる^{2,10)}。これにより PGE2 や IL-23 などが誘導され、血管拡張やタイプ 3 自然リンパ球(innate lymphoid cell: ILC), $\gamma\delta$ T 細胞、MAIT 細胞などが活性化され、その結果、IL-17 や IL-22、TNF α などが産生される(図 4)。IL-17 や TNF α は、好中球などの免疫系細胞の集積を招き、IL-17 や IL-22 は付着部周囲の

骨膜などに存在する間葉系幹細胞の増殖を促進する¹⁵⁾。新生骨形成に寄与するシグナルとしては、Hedgehog、Parathyroid hormone related-peptide(PTHrP)、Wnt シグナルなどが報告されている。

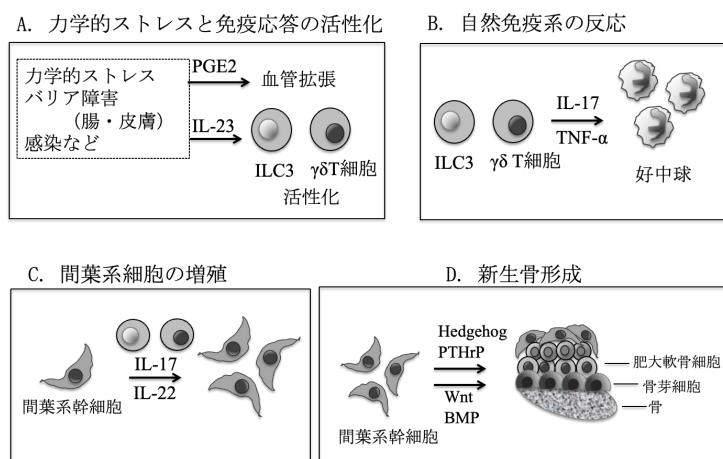


図 4. 付着部炎局所のサイトカインと免疫細胞の反応 (文献 10 より引用改変) . IL-17 は主に、IL-23 刺激に应答して TH17 細胞などによって産生されるが、3 型自然リンパ球 (LC3) 細胞やγδT 細胞においては IL-23 刺激がなくても IL-17 が分泌されうる。

<おわりに>

SpA の病態の各段階における炎症と免疫のメカニズムについて、図 1 の内容に沿って①～③を中心に概説した。図 1 中の④と⑤に相当する炎症を反映する臨床症状や徴候および構造変化については紙面の都合上、割愛した。過去の本セミナーの抄録集^{11,28)}および文献^{4,17)}などもご参照いただきたい。

文献

- 1) 脊椎関節炎診療の手引き 2020, 日本脊椎関節炎学会ほか編. 診断と治療社.東京.2020
- 2) Navarro-Compán V, Sepriano A, Capelusnik D, Baraliakos X. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2025;405(10473):159-172.
- 3) Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis--insights into pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2016;12:81-91.
- 4) 首藤敏秀. 強直性脊椎炎の病態. リウマチ科. 2019;61(3): 298-306.
- 5) Mauro D, Thomas R, Guggino G et al. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? Nat Rev Rheumatol. 2021;17:387-404.
- 6) Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB, et al.: Targeted depletion of TRBV9+ T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. Nat Med. 29:2731-36,2023.
- 7) Ruysen-Witrand A, Luxembourger C, Cantagrel A, et al. Association between IL23R and ERAP1 polymorphisms and sacroiliac or spinal MRI inflammation in spondyloarthritis: DESIR cohort data. Arthritis Res Ther 2019; 21: 22.
- 8) Cuthbert RJ, Watad A, Fragkakis E, et al. Evidence that tissue resident human enthesis γδT-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression. Ann Rheum Dis. 2019;78(11):1559–1565.
- 9) Tonutti A, Abacar K, Macleod T, Selmi C, McGonagle D. Time to lift the moratorium on IL-23 inhibitors for axial psoriatic arthritis. Lancet Rheumatol. 2025 Nov 27:S2665-9913(25)00287-5.

- 10) Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 731–41.
- 11) 首藤敏秀. 脊椎関節炎の発症機序. 第17回博多リウマチ抄録集. 2016.
- 12) Watad A, Bridgewood C, Russell T, Marzo-Ortega H, Cuthbert R, McGonagle D. The early phases of ankylosing spondylitis: emerging insights from clinical and basic science. *Front Immunol* 2018; 9: 2668.
- 13) 首藤敏秀. 反応性関節炎の診断と治療. *臨床整形外科*. 2024; 59(4):383-390.
- 14) Ansell RC, Shuto T, Busquets-Perez N, Hensor EM, Marzo-Ortega H, McGonagle D. The role of biomechanical factors in ankylosing spondylitis: the patient's perspective. *Reumatismo* 2015; 67: 91–96.
- 15) 首藤敏秀. 付着部炎の病態・画像・臨床, *日本脊椎関節炎学会雑誌* 2023; X(1): 3-14.
- 16) Van Praet L, Jans L, Carron P et al. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014 ;73(6):1186-9.
- 17) 首藤敏秀. 強直性脊椎炎の病態. *リウマチ科*. 2019;61(3): 298-306.
- 18) Asquith, M. et al. HLA alleles associated with risk of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis influence the gut microbiome. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71:1642–1650.
- 19) Sharif K, Bridgewood C, Dubash S, McGonagle D. Intestinal and enthesitis innate immunity in early axial spondyloarthropathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv67-iv78
- 20) Kapoor B, Gulati M, Rani P, Gupta R. Psoriasis: Interplay between dysbiosis and host immune system. *Autoimmun Rev*. 2022;21:103169.
- 21) Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):271-272.
- 22) Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t⁺ CD3⁺CD4⁺CD8⁻ enthesial resident T cells. *Nat Med*. 2012; 18(7):1069-76.
- 23) Hammoura I, Fiechter RH, Bryant SH et al. Dual Blockade of TNF and IL-17A Inhibits Inflammation and Structural Damage in a Rat Model of Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(2): 859.
- 24) Bridgewood C, Watad A, Russell T et al, Identification of myeloid cells in the human enthesitis as the main source of local IL-23 production. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78: 929–933.
- 25) Macleod T, Bridgewood C, McGonagle D et al. Role of neutrophil interleukin-23 in spondyloarthropathy spectrum disorders. *Lancet Rheumatol* 2023; 5: e47-57.
- 26) Heiland G R et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):572-4.
- 27) Collison J. Spondyloarthritis: Low-level inflammation promotes bone growth. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:249.
- 28) 首藤敏秀. 脊椎関節炎の診断のポイントと最新の治療. 第22回博多リウマチ抄録集. 2023