

## 自己免疫疾患はなぜ女性に多いのか

塚本 浩 九州大学病態修復内科学  
(2002年、第3回博多リウマチセミナー)

### <はじめに>

自己免疫疾患が女性に多いことはよく知られており、米国では自己免疫疾患に罹患している患者は850万人でその80%が女性であると報告されている。本邦においても表に示すごとく、全身性、臓器特異的いずれの自己免疫疾患においても女性の比率は男性の2～10倍高い。本セミナーでは自己免疫疾患が女性に多い理由につき最近の知見を中心に紹介する。

表 各種自己免疫疾患における男女比

疾患	男:女
全身性エリテマトーデス	1:9
関節リウマチ	1:2
全身性硬化症	1:8
多発筋炎・皮膚筋炎	1:2
シェーグレン症候群	1:13.7
原発性胆汁性肝硬変	1:9
バセドウ病	1:4
橋本病	1:20

### <性ホルモンの影響>

一般に、感染やワクチンに対する免疫応答は男性より女性で強く、感染防御において有利に働く一方、女性は自己免疫疾患を発症しやすいと考えられている。

全身性自己免疫疾患の代表である全身性エリテマトーデス (SLE) は、妊娠可能年齢に好発すること、妊娠中の増悪が多いこと、閉経後にホルモン補充療法を受けると発症のリスクが高まること、等よりその発症や病態形成にエストロゲンの関与が示唆されている。エストロゲンは *in vitro* で末梢血単核球からの IgG、IgM の産生を増加させるが、これは一部 IL-10 や IL-4 などの Th2 サイトカインの作用を介することが報告されている。また、アンドロゲンは単球の炎症性サイトカイン産生を抑制し、免疫抑制的に働く一方、T細胞からの Th1 サイトカインの産生を亢進させる。

関節リウマチ (RA) では発症のピークは閉経前後にあること、妊娠中に症状が軽快すること等より、エストロゲンが発症に関与しているとは考えにくく、むしろ加齢によるアンドロゲンの低下の方が発症に関与していると指摘されている。

### <マイクロキメリズム>

全身性硬化症 (SSc) は以前より慢性の移植片対宿主病と臨床的および病理組織学的に類似していると指摘されていたが、近年胎児由来の細胞が正常妊娠の過程で母体循環中に存在することが示された。胎児性マイクロキメリズムのマーカーとして、男性 DNA に着目し、男児出産歴のある SSc 患者を対象に PCR 法を用いて Y 染色体特異的な配列を増幅したところ、SSc 患者では末梢血、皮膚において健常人に比し高頻度に男性 DNA が認められた。胎児性マイクロキメリズムが SSc の病因に関与していれば、SSc で女性の罹患頻度が高い理由の一つとなる。

### < X染色体の不活性化モザイク現象 >

女性の性染色体はXXであるが、体細胞では一方の染色体は不活性化されている。胸腺抗原提示細胞におけるX染色体の不活性化の偏りが、胸腺内でのT細胞の教育環境に変化を及ぼし、自己反応性T細胞の胸腺内除去の障害を受けると考えられている。

#### 【文献】

- 1) McCarthy M. The "gender gap" in autoimmune disease. *Lancet* 356 : 1088, 2000.
- 2) 疾病対策研究会編集. 難病の診断と治療指針. 改訂版. 六法出版社, 2001.
- 3) Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int Immunopharmacol* 1 : 983-993, 2001.
- 4) Cutolo M and Castagnetta L. Immunomodulatory mechanisms mediated by sex hormones in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 784 : 237-251, 1996.
- 5) Artlett CM et al. Identification of the fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Eng J Med* 338 : 1186-1191, 1998.
- 6) Stewart J. The female X-inactivation mosaic in systemic lupus erythematosus. *Immunol Today* 19 : 352-357, 1998.