

綜 説

Th1/Th2 : バランス異常による疾患

松崎 聡^{1)*} 上松 一永¹⁾²⁾ 小宮山 淳¹⁾

1) 信州大学医学部小児科学教室

2) 信州大学大学院医学研究科移植免疫感染症学講座

Diseases Caused by Disturbance of Th1/Th2 Balance

Satoshi MATSUZAKI¹⁾, Kazunaga AGEMATSU¹⁾²⁾ and Atsushi KOMIYAMA¹⁾1) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*2) *Institutes of Transplant, Reconstructive Medicine and Tissue Engineering, Shinshu University Graduate School of Medicine*

Key words : helper T cell, Th1/Th2 balance, Cytokine, autoimmune and inflammatory disease
ヘルパーT細胞, Th1/Th2 バランス, サイトカイン, 自己免疫性炎症性疾患

I はじめに

CD4 陽性細胞のヘルパー T 細胞は、産生するサイトカインの違いから、Th1 細胞と Th2 細胞に分類され、それぞれ異なった免疫反応を制御していると考えられている (図 1)。Th1 細胞は、主に T 細胞と T 細胞相互作用を担うサイトカイン、インターロイキン 2 (IL-2) やインターフェロン γ (IFN γ) を産生する。これらのサイトカインは、ウイルス等の細胞内感染性微生物感染細胞を攻撃・破壊する細胞障害性 T 細胞を誘導し、微生物の体内での進展を防ぎ生体を守る。これに対し、Th2 細胞は主に T 細胞と B 細胞相互作用を担うサイトカインを産生する。インターロイキン 4 (IL-4) や、IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 などが主に Th2 細胞が産生するサイトカインである。これらは、IgM, IgG や IgE などの B 細胞免疫グロブリン産生を増強し、細菌などの感染性微生物から生体を守ったり、またアレルギー反応を惹起したりする。

Th1/Th2 細胞を識別する細胞表面マーカーが報告されているが、現在明確に識別する分子は見いだされていない。Th1/Th2 細胞の同定には、T 細胞の各種サイトカイン産生能を測定する。ELISA による培養上清中のサイトカインの測定の他に、T 細胞内のサイ

トカインをフローサイトメトリーで測定したり、サイトカインの mRNA の発現の有無をみるといった方法が用いられる。

自己免疫疾患などの慢性炎症疾患の原因については不明であるが、Th1/Th2 細胞のバランス異常という観点からの検討がこうした疾患群に対して行われている。また、病態モデルになるようなアニマルモデルが数多く作成され、ヒトの治療応用例も報告されている。

本稿では、Th1/Th2 のバランス異常が原因と考えられる疾患と治療への展開について概説する。

II 関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis : RA)

慢性炎症性滑膜炎とそれによる関節破壊を特徴とする自己免疫疾患である。いまだ T 細胞が認識する自己抗原を同定できていないが、過形成した滑膜細胞や関節液といった病変部に炎症細胞 (好中球, マクロファージ, CD4 陽性細胞) の著明な浸潤を認め、微量ながら、IL-2, IL-17, IFN γ を認めることから、Th1 側に傾いていると考えられてきた。しかし、TNF α や、IL-1, IL-6 といった他の炎症性サイトカインが、これらの Th1 細胞が産生するサイトカインよりもはるかに高濃度で認められることから、これらの炎症性サイトカインを産生するマクロファージや滑膜細胞に病因があるのではないかと最近では考えられている¹⁾

(図 2)。病変部の滑膜細胞は TNF α や TNF α レ

* 別刷請求先: 松崎 聡 〒390-8621
松本市旭 3-1-1 信州大学医学部小児科

セプターの mRNA を発現しており、TNF α の合成が促進していることが報告されている。一方、CD4 陽性細胞のないマウスでも関節炎を誘導できることが報告され、CD4 陽性細胞の浸潤は病変部への遊走の結果で、滑膜炎の助長、増悪には関与しているものの病因の本態ではないことが強く示唆された。

滑膜炎→骨破壊のカスケードにおいて、その上流にあると考えられる TNF α をターゲットにした治療が主流になっている。過剰な TNF α の作用を中和によって抑制する目的で、抗 TNF α 抗体や、可溶性 TNF レセプターヒト免疫グロブリンキメラ蛋白が開発され、RA の治療においてその有効性が認められている²³⁾。抗 TNF α 抗体の治療は、強直性脊椎炎やクローン病にも応用されている。

III クローン病 (Crohn's disease)

クローン病患者の病変部である腸粘膜には、主にマ

クロファージや樹状細胞の活性化をともなって Th1 細胞が優位に浸潤していると考えられている (図3)。Th1 細胞が産生する IFN γ はマクロファージに働き、IL-12や IL-18の産生を促す。またこれらのサイトカインは再び Th1 細胞に働いてその活性化、分化ならびに増殖に関与する。すなわち、マクロファージと self-sustaining cycle を形成して、ヘルパーT細胞は Th1 側に傾いていく⁴⁾。

マクロファージは、Th1 細胞を刺激するサイトカインの他に、IL-1, IL-6, TNF α といった炎症性サイトカインを産生し、その結果組織に炎症が引き起こされる。

最近、クローン病の発症に関連がとて強いと考えられる遺伝子が発見された。Nucleotide-binding oligomerization domain 2 : NOD2 (別名 caspase activation and recruitment domain 15 : CARD15) という分子で、遺伝子は16番染色体上に存在する。マ

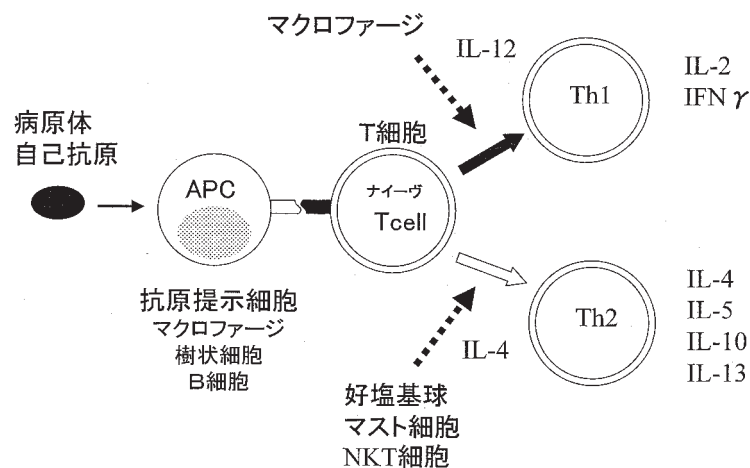


図1 Th1 と Th2 の関与するサイトカイン

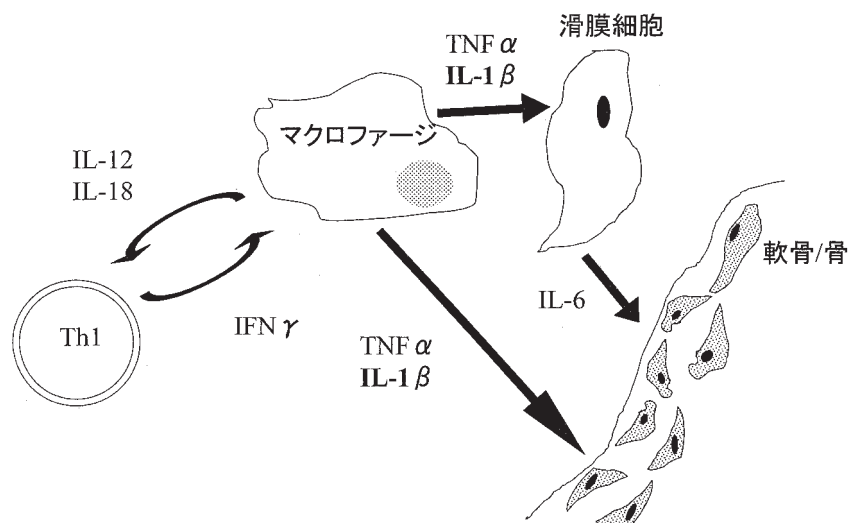


図2 慢性関節リウマチにおけるヘルパーT細胞とサイトカイン

クロファージが発現し、細菌の細胞壁に存在するリポ多糖の認識に関与しているが、NF- κ Bの制御やアポトーシスの誘導に関係している。この遺伝子の異常により、マクロファージは、腸内細菌に対し過剰な反応を示したり、自己死に至ることができず、IL-12やIL-18などのTh1細胞を刺激するサイトカインおよびIL-6やTNF α などの炎症性サイトカインを産生し続けるのではないかと推察されている⁵⁾。

従来のステロイド、アザチオプリンといった免疫抑制剤の他に、抗TNF α 抗体が治療において良好な成績が得られており、難治性クローン病において有効な治療法として確立されつつある。

IV 多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS)

多発性硬化症は、炎症により髄鞘のみが崩壊する疾患である。病変が中枢神経系であり生検が不可能であるためその病態には不明の点が多い。動物を用いた実

験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis : EAE) の系が確立し、病態の解明ならびに治療法の展開に進展がみられている⁶⁾ (図4)。

EAEを簡略に説明する。動物に全脊髄や、中枢神経髄鞘の主要蛋白であるミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein : MBP)、プロテオリピド蛋白 (proteolipid protein : PLP) あるいはMOG (myelin oligodendrocytic glycoprotein) といった蛋白やペプチドを、免疫増強剤 (アジュバント) とともに投与すると、感作後2週間で対麻痺が出現する。組織所見において脊髄白質の血管周囲の単核球の浸潤とfibrin沈着、および血管周囲に脱髄所見が認められる。麻痺が1週間ほどで改善するから、その組織所見とあわせMSの急性期のよいモデルとされている。この動物モデルにおけるT細胞やMS患者から分離した浸潤細胞や髄液中の細胞は、IL-2やIFN γ の

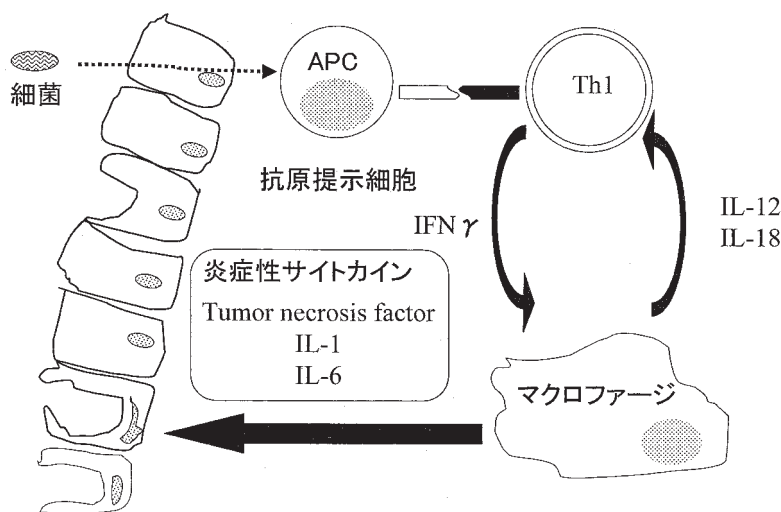


図3 ヘルパーT細胞のクローン病への関与

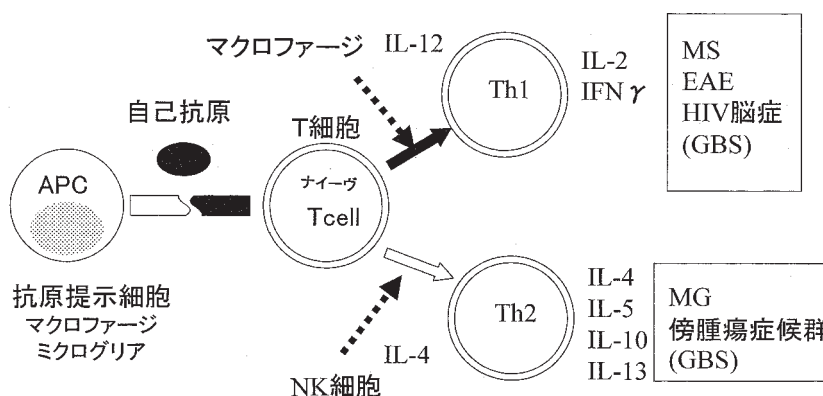


図4 ヘルパーT細胞の神経疾患への関与

MS：多発性硬化症，EAE：実験的自己免疫性脳脊髄炎
GBS：ギランバレー症候群，MG：重症筋無力症

mRNAが増強している。また、病変部位でIL-12が検出されることから、MSではヘルパーT細胞はTh1細胞に傾いていると考えられている。

A サイトカイン療法

1 抗TNF α 抗体

炎症を実際に起こしているのは、他の慢性炎症性疾患と同様にTNF α と考えられている。患者の末梢単核球のTNF α の産生が、MSの病態と反映しているという報告もある。抗TNF α 抗体がMS患者に投与されたが、関節リウマチやクローン病と異なり、慢性的なMSでは抗TNF α 抗体により病勢が悪化するという報告がなされた。このことは、強力な炎症性サイトカインであるはずのTNF α が、生体内では抗炎症作用も有している可能性も示唆している。現在は、抗TNF α 抗体はMS治療の選択肢になっていない。

2 IFN β 療法

IFN β は、線維芽細胞から産生されるサイトカインでIFN γ を抑制し、また末梢単核球のIL-10産生を亢進させることから、Th1細胞を抑制してTh2細胞を活性化させると考えられている。

寛解再発型MSに対するIFN β 投与が北米、日本で行われ治療効果が認められた。しかし、IFN β が異種蛋白であったため、IFN β に対する抗体が産生され治療の継続が困難であった⁷⁾。

MSに対してはサイトカイン療法は、満足できる治療成績が得られていない。EAEから得られたデータを基に、経口抗原ペプチド療法などの新たな治療法が試みられている。

B 抗原ペプチド療法

1 Glatiramer acetates

本態は合成ポリペプチドの混合物で、MBP、PLPが微量に含まれている。髄鞘の蛋白と競合することで、脳炎惹起T細胞の活動性が減弱し、結果的にTh2細胞への誘導を促進すると推察されているが、実際のメカニズムは不明である。不完全なアジュバントとともにEAE惹起ペプチドを投与すると、EAEが抑制されるといった動物実験での経験から開発された⁸⁾。

実際にMS患者に投与すると、臨床症状の改善が得られた。副作用として過敏反応が10%にみられており、現在500人規模の第3相試験が進行中である⁹⁾。最近の報告では、この薬剤で治療された患者の末梢血CD4細胞のIL-2およびINF γ 産生が減少しており、ヘルパー細胞をTh1からTh2へシフトする働きが示

された。

2 Altered peptide ligand : APL療法

Glatiramer acetatesが種々雑多なペプチドの混合物であるのに対し、疾患特異的なペプチドによる治療法である。この人工的に生成されたペプチドはMHCクラス分子に対する親和性は保持し、かつT細胞に対して質的に異なる反応を誘導する。例えば、human MBP85-89のTCR結合残基である90位のHをAまたはDに置換したペプチドは、TCRアンタゴニスト活性を示しながら、かつ抑制性サイトカインであるTGF β のみを産生する。

北米やヨーロッパで行われた、150人規模の第2相試験結果が報告された¹⁰⁾¹¹⁾。治療効果の面で、placebo群と比較し有意差のある結果が得られず、また約10%に皮疹などの過敏反応が出現するなど満足のできる結果は得られなかった。しかし、投与群において、血清IL-5やIL-13値が上昇しておりTh2側へシフトすることが示されている。

V 気管支喘息 (bronchial asthma)

気管支喘息患者の気道には、IL-4、IL-5、IL-13を産生するTh2細胞が浸潤しておりヘルパーT細胞がTh2側に傾いていることは以前から知られていた。最近、Th2側に傾いている理由の一つと考えられる分子について報告がなされた。T-box expression in T-cells : T-betというサイトカイン産生に関与する転写因子である。気管支喘息患者の気道に浸潤しているCD4陽性細胞は、T-bet発現が欠落していることが報告された¹²⁾。T-betは、IFN γ 産生を促進し、IL-4産生を抑制して、未熟なヘルパーT細胞をTh1細胞へ分化させる分子と考えられている。さらに、T-betノックアウトマウスでは、気管支喘息の症状および組織所見を呈し、また気管支肺泡洗浄液においてIL-4濃度が、正常マウスに比べ著明に高値であることも示された。

Th2側に傾く要因の解明は、喘息、アトピー性皮膚炎といった近年増加傾向にあるアレルギー疾患の解明につながり、アレルギー疾患発症の糸口として、T-betの発現異常は注目を浴びている。

VI 全身エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus : SLE)

SLEにおけるループス腎炎は、免疫複合型の糸球体腎炎でその発症にはB細胞の活性化による自己抗体

の産生が関与しているため、ループス腎炎は Th2 型と考えられてきた。しかし、その発症には Th1 サイトカインである IFN γ の重要性を指摘する報告が相次ぎ単純に Th2 型と分類することに疑問がもたれている。SLE は腎炎だけでなく全身性疾患であるため、Th1/Th2 バランスの異常のみで説明するには限界があると考えられている。

Th2 サイトカインである IL-10 は SLE の病勢を反映している。例えば、ループスモデルのマウスにおいて、抗 dsDNA 抗体が、抗 IL-6 抗体の投与では低下しなかったが、抗 IL-10 抗体の投与では低下したという報告がある。最近、メキシコで 6 人のステロイド依存性 SLE 患者に抗 IL-10 抗体が投与され臨床症状の改善が得られ、ステロイドの減量を達成できたという報告がなされた¹³⁾。IL-10 は、SLE の活動性において中心的な役割を担っていることが示された。

VII おわりに

Th1/Th2 の概念は 1986 年、マウスの長期継代 CD4 陽性細胞が、サイトカイン産生パターンから 2 種類の

亜群に大別できることで見いだされたことに端を発する。提唱された当初は、マウスの特定の細胞株にのみあてはまるとされたが、膨大な追試が行われ、現在ではヒトにも部分的に普遍化されるようになった。サイトカイン産生が Th1/Th2 の分別の根拠となっており、各種疾患が Th1/Th2 バランスの異常によって発症すると考えられるため、サイトカインの作用をブロックするサイトカイン療法が発展した。現在は、炎症性サイトカインの TNF α 、IL-6 をターゲットにしたサイトカイン療法が定着したが、将来的には Th1/Th2 特異的サイトカインを抑制する治療に展開するものと思われる。しかし、各種サイトカインは線維芽細胞や滑膜細胞に作用しリンパ球とは異なった反応を引き起こすことが判明しており、サイトカインのみに注目する治療は限界があるかもしれない。

最近では、より疾患の本質的な原因、サイトカイン産生のアンバランスを起こす原因について、サイトカイン産生を制御する分子群に注目が集まっており、これらをもちいた慢性炎症性疾患の診断や治療が期待されている。

文 献

- 1) Lee DM, Weinblatt ME: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 358: 903-911, 2001
- 2) Maiani RN, Taylor PC: Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med* 51: 207-229, 2000
- 3) 中島敦夫: 抗原特異的 T 細胞を用いた自己免疫性関節炎の治療. *臨床免疫* 37: 679-686, 2002
- 4) Podolsky DK: Inflammatory Bowel disease. *N Engl J Med* 347: 417-429, 2002
- 5) Hampe J, Grede J: Association of NOD2 (CARD15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 359: 1661-1665, 2002
- 6) 高 昌星, 井上 敦, 市川元基: 中枢神経系脱髄疾患の発症機序と動物実験モデル. *信州医誌* 45: 339-348, 1997
- 7) 錫村明生: 自己免疫性神経疾患のサイトカイン療法. *臨床免疫* 29: 1219-1224, 1997
- 8) 山村 隆: 自己免疫性神経疾患の抗原ペプチド療法. *臨床免疫* 29: 1213-1218, 1997
- 9) Fellay B, Chofflon M: Beneficial effect of co-polymer 1 on cytokine production by CD4 T cells in multiple sclerosis. *Immunology* 103: 383-391, 2001
- 10) Kappos L, Comi G: Induction of a non-encephalitogenic type 2 T helper-cell autoimmune response in multiple sclerosis after administration of an altered peptide ligand in a placebo-controlled, randomized II trial. *Nat Med* 6: 1176-1182, 2000
- 11) Bielekova B, Goodwin B: Encephalitogenic potential of myelin basic protein peptide (amino acid 83-99) in multiple sclerosis: result of phase II trial with altered peptide ligand. *Nat Med* 6: 1167-1175, 2000
- 12) Finotto S: Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. *Science* 295: 336-338, 2002
- 13) Lorente L, Richaid-Patin Y: Clinical and biologic effect of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 43: 1790-1800, 2000

(H 14. 10. 8 受稿)