

総 説

自己免疫疾患に対する新たな治療の可能性

小竹 聡, 松田 英彦

北海道大学医学部眼科学教室

要 約

自己免疫疾患の成因に自己抗原特異的 T 細胞の関与していることが明らかとなり, その活性化の機序が分子レベルで研究されている。このメカニズムが解き明かされる過程で, 病原 T 細胞活性化のステップを修飾することにより, 自己免疫疾患の発症を特異的に阻止することができないか関心が持たれている。現在, これらの研究は主に自己免疫疾患モデルで行われており, 内因性ぶどう膜炎のモデルとされる実験的自己免疫性網膜ぶどう膜

炎もその一つである。本稿では, 病原 T 細胞活性化のステップを修飾することによる実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎の抑制療法を中心に, 自己免疫疾患抑制の手段の現状と今後の可能性を解説した。(日眼会誌 98: 121-129, 1994)

キーワード: T 細胞レセプター, 主要組織適合抗原, ペプチド, 接着分子, サイトカイン

A Review

New Approaches to the Regulation of Autoimmune Disease

Satoshi Kotake and Hidehiko Matsuda

Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine

Abstract

Recent advancement in immunology has revealed that autoimmune diseases occur when T lymphocytes become activated on recognizing a self-antigen linked to the autologous class II molecule of the major histocompatibility complex (MHC). The resulting complex of antigen, MHC, and T cell receptor could be a target for treatment of autoimmune disease. This approach is now being studied in animal models. Experimental autoimmune uveoretinitis is a T cell mediated autoimmune disease directed against retinal proteins and has been studied as a model for human uveitis. In Lewis rats,

uveitogenic peptides and uveitogenic T cell receptor families have been detected. It is a first step toward developing specific immunotherapy. This paper describes a general outline of the steps of T cell activation and ways of suppression of autoimmune diseases by the modulation of these steps, especially in experimental autoimmune uveoretinitis. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 121-129, 1994)

Key words: T cell receptor, Major histocompatibility complex, Peptide, Adhesion molecule, Cytokine

I 緒 言

自己免疫疾患の治療はステロイド剤投与に頼るしかなかった時代に比べると格段の進歩が認められる。新しい

免疫抑制剤も次々に開発され, より特異性の高い薬剤が臨床応用されている。眼科領域でもシクロスポリンや FK 506 などがベーチェット病をはじめとする難治性ぶどう膜炎の治療に導入され, これまでなかった成果をあ

別刷請求先: 060 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学医学部眼科学教室 小竹 聡
(平成 5 年 4 月 28 日受付, 平成 5 年 7 月 15 日改訂受理)

Reprint requests to: Satoshi Kotake, M.D. Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine, Kita 15, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo-shi 060, Japan

(Received April 28, 1993 and accepted in revised form July 15, 1993)

表1 臓器特異的自己免疫疾患モデル (抗原投与による誘発モデル)

動物モデル	抗原	対応するヒトの疾患
実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)	ミエリン塩基性蛋白 (MBP)	多発性硬化症
実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU)	S抗原, IRBP	内因性ぶどう膜炎
アジュバント関節炎 (AA)	マイコバクテリア	慢性関節リウマチ
コラーゲン誘導関節炎 (CIA)	II型コラーゲン	慢性関節リウマチ
実験的自己免疫性甲状腺炎 (EAT)	サイログロブリン	橋本甲状腺炎
実験的自己免疫性精巣炎 (EAO)	可溶性精巣抗原	自己免疫性精巣炎
実験的自己免疫性重症筋無力症	アセチルコリンレセプター	重症筋無力症

げている^{1)~3)}。しかし、これら免疫抑制剤は未だ特異性の面から十分とはいえず、広範囲の免疫抑制があり、このための副作用も多い。そこで、免疫学の進歩を利用した新しい治療法が検討されつつある。特に、自己免疫疾患の成因に関して自己抗原特異的 T 細胞の重要性が明らかとなり、その活性化の機序が分子レベルで研究され、このステップを修飾することにより、自己免疫疾患の発症を特異的に阻止することができないかに関心が持たれている⁴⁾。

現在、これらの研究は主に自己免疫疾患モデルで行われている。このうち、臓器特異的自己免疫疾患は臓器特異抗原を感作することによって病気を誘発させるもので、実験的自己免疫性網膜ぶどう膜炎 (experimental autoimmune uveoretinitis, EAU) もその一つである。このモデルは、眼特異抗原の S 抗原や視細胞間レチノイド結合蛋白 (interphotoreceptor retinoid-binding protein, IRBP) を完全フロイントアジュバント (流動パラフィンと表面活性剤を混じたものに結核死菌を加えたもの) とともに皮下注射する (この操作を免疫するという) ことによりぶどう膜炎を誘発するものである⁵⁾。眼に触らず病気を誘発できることから内因性ぶどう膜炎のモデルとして広く研究に利用されている。その他、臓器特異的自己免疫疾患としては表1にあげるモデルがあるが、最も研究が進んでいるのはミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein, MBP) を免疫することによって誘発する実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) で、ヒトの多発性硬化症のモデルと考えられている⁶⁾。これらの臓器特異的自己免疫疾患では、感作抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞が病気を引き起こす中心になっていることが知られている⁷⁾。

本稿では、病原 T 細胞活性化のステップを修飾することによる自己免疫疾患抑制の手段について、EAU の抑制療法の現状を中心に解説する。また、EAU で検討されていない方法に関しても、他の自己免疫疾患モデル (主として EAE) での研究成果を紹介する。

II T 細胞の抗原認識

T 細胞は B 細胞と異なり、抗原を単独では識別できない。T 細胞により認識されるためには、抗原は抗原提示

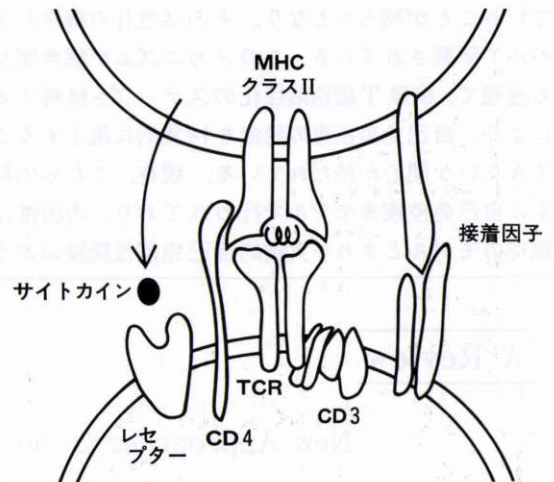


図1 T細胞と抗原提示細胞の相互関係。

T細胞レセプター (TCR) は α 鎖 β 鎖のヘテロダイマーから成り、CD3分子群と複合体を形成している。このTCRが主要組織適合抗原 (MHC) とペプチドの複合体を特異的に認識する。抗原認識にはCD4分子や種々の接着分子も関与する。さらにT細胞の活性化にはIL-1などのサイトカインによるシグナルも必要である。

細胞 (antigen presenting cell, APC) により処理されねばならない。この処理された抗原ペプチドが APC の主要組織適合抗原 (major histocompatibility complex, MHC) と複合体を形成して初めて T 細胞抗原レセプター (T cell receptor, TCR) に認識される。TCR は CD3 分子群と複合体を形成しており、CD3 は TCR を介した抗原認識のシグナルを細胞内に伝達する関連分子として重要と考えられている。CD4 陽性 T 細胞による抗原認識にはクラス II MHC が、CD8 陽性 T 細胞による認識にはクラス I MHC が関与する。自己免疫疾患およびその実験モデルでは、発病に関与する T 細胞は CD4 陽性とされている。この病原 T 細胞においても TCR、抗原ペプチド、MHC の 3 分子結合が抗原認識の重要ステップとなる (図1)。EAU においては、特にルイスラットにおいてこの解析が進んでいる。ルイスラットという近交系のラットを用いると MHC は一定になるため、それに結合する病原ペプチドの決定がまず必要になる。S 抗原^{8)~10)} においても IRBP^{11)~16)} においても、複

表2 ルイスラットにおける代表的な EAU 惹起ペプチド

Mペプチド (牛S抗原 303~320)	DTNLSASTIIKEGIDKTV
R 14 (牛IRBP 1169~1191)	PTARSVGAADGSSWEGVGVVDPV

A:アラニン, D:アスパラギン酸, E:グルタミン酸, G:グリシン, I:イソロイシン,
K:リジン, L:ロイシン, N:アスパラギン, P:プロリン, R:アルギニン, S:セリン,
T:スレオニン, V:バリン, W:トリプトファン

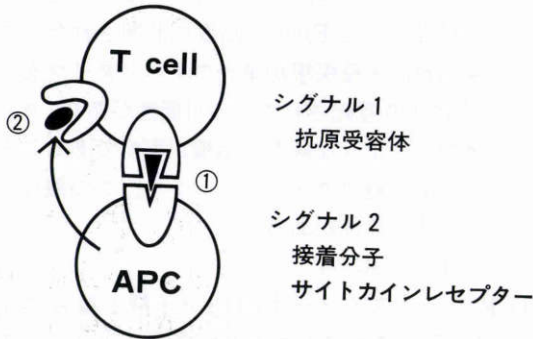


図2 T細胞と抗原提示細胞 (APC) の間のシグナル伝達。

ヘルパーT細胞の活性化には抗原レセプターからのクラスII抗原およびペプチド複合体による刺激を第1のシグナルとすれば、接着分子およびサイトカインを介する第2のシグナルも必須である。この第2のシグナルがなく、クラスII抗原、ペプチド複合体のみの刺激ではT細胞はむしろアネルギー（不応答状態）に陥る。

数のペプチドが同定されている。このうち、特に研究されているのがS抗原におけるMペプチドとIRBPにおけるR14である(表2)。これらのペプチドは、もとの蛋白抗原の免疫と同様の病気が誘発できる。また、それぞれのペプチド、MHC複合体に対応するT細胞レセプターについても解析が進んでいる^{17)~21)}。T細胞による抗原認識に際しては、さらにT細胞とAPCの結合を強める分子群としてT細胞側のCD4、CD11a/CD18 (lymphocyte-function associated antigen-1, LFA-1) およびCD2 (LFA-2) とAPC側のそれぞれ対応するクラスII MHC, CD54 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) およびCD58 (LFA-3) などの接着分子群も必要とされる。また、多くのサイトカインもこの認識機構になくてはならないとされている。これら接着因子やサイトカインはT細胞による抗原認識機構において、TCR-ペプチド-MHCの第1シグナルに対して第2シグナルとなるが、抗原認識したT細胞が活性化されるには第2シグナルも必須である(図2)。

したがって、病原性を有するCD4陽性T細胞の抗原特異活性化には種々の分子間相互作用が必要で、いずれの結合が阻害されてもT細胞の活性化は阻害され、病気発症の抑制につながると考えられる。

III 抗原特異的T細胞活性化抑制による免疫療法

1. T細胞レセプターに関するもの

TCRは α 鎖と β 鎖から成るヘテロダイマーで、細胞表面ではCD3分子群と複合体を形成している。このCD3はTCRを介した抗原認識のシグナルを細胞内に伝達する関連分子として重要である。

1) 特定のV β に対する抗体

TCRのV β 遺伝子(およびV α 遺伝子)は複数の限られた数の遺伝子のクラスターであり、個々のT細胞はいずれかのV β 遺伝子といずれかのV α 遺伝子を用いている。それぞれのV遺伝子は独自のV領域蛋白をコードしているから、共通のV遺伝子を用いたT細胞群は共通の抗原性を有するTCRを表現し、その遺伝子産物に対する抗体によりその機能が影響を受ける。実験的自己免疫疾患モデルの病原T細胞クローンのTCRを調べると、使用しているV遺伝子領域に強い偏りのある場合が報告されている。このことは、当該V遺伝子産物に対する抗体による病気の治療の可能性を示唆している。

EAEモデルではB10.PLマウスから樹立したMBP特異的T細胞クローンのV領域遺伝子の検索から β 鎖では79%のクローンがV β 8.2-J β 2.6を用いているという偏った遺伝子表現が見られることから、V β 8に対するモノクロナル抗体を投与することで発症の抑制効果のあることが明らかにされた²²⁾。ルイスラットのモデルでもMBP特異的T細胞はV β 8陽性であり、このV β 8に対する特異抗血清で、臨床症状の緩和作用が認められている²³⁾。しかし、これらの治療成績はあまり高くない。この一つの理由として、他のV β 陽性細胞も発病に関与していることも想定される。はじめにあげたB10.PLマウスではV β 8以外のT細胞クローンはV β 13陽性であるので、抗V β 8抗体および抗V β 13抗体の両者を同時に投与するとEAEの発症が完全に抑制された。また、すでに発症したEAEの症状改善の効果も見られた²⁴⁾。

2) T細胞ワクチネーション

T細胞ワクチンという言葉は、抗MBP T細胞株をX線照射やマイトマイシン処理して不活化したのち、動物に免疫するとMBP感作で誘導されるEAEの発症が抑えられることから命名された²⁵⁾。これは病原体に対するワクチン療法に因むもので、自己免疫病を引き起こすT細胞株やクローンは病原体としてのKochの3原則を

満たしており、そのまま投与すると病気を起こしてしまうので、不活化、弱毒化病原体をワクチンとして投与するのと同様と考えられるわけである。実際にワクチンに用いる自己免疫性 T 細胞株あるいはクローンは、病気を起こす細胞数以下の数で投与したり、ホルムアルデヒドやグルタルアルデヒドなどの架橋剤で処理したり、hydrostatic な圧力をかけたり、さらに細胞骨格に作用するサイトカラシンやコルヒチン処理したのちに投与される²⁶⁾。

EAU においては、少量の自己反応性 T リンパ球の静注によるワクチネーションが行われている²⁷⁾。この報告ではルイスラットから IRBP の病原ペプチド特異的 T 細胞株を樹立し、まず病気を発症しない少量 ($10^4 \sim 10^5$ 個) の細胞を静注 (ワクチネーション) したのちに病気を起こせる量の細胞を静注し、EAU の発症および強さを組織像から検討している。その結果、EAU の発症を完全に阻止することはできなかったが、抑制効果は示された。

そもそも T 細胞ワクチンの発想は、3 分子複合体の TCR レベルでの障害を狙ったものである。TCR に対するモノクローナル抗体の投与では持続的に抗体を投与せねばならない。これに対して、T 細胞ワクチンでは T 細胞で感作することにより、TCR に対する自分の抗体あるいは細胞性免疫を誘導すると考えられる。この考え方を一歩進めて、TCR の合成ペプチドを用いて動物を免疫することにより自己免疫疾患の発症を抑制する試みがある。はじめは EAE において EAE 誘発 T リンパ球クローンの有する TCR V β 8 の抗原結合に直接関与すると考えられる 2 番目の complementary determining regions の合成ペプチドを用いて MBP 免疫による EAE の発症を抑制できることが示された²⁸⁾。T 細胞ワクチン療法をヒトに応用するとすれば、T 細胞をそのまま免疫するよりも TCR ペプチドを用いる方が HLA 適合性などを考慮する必要がないため、実現性は高いと考えられる。また、EAE ではすでに発症しているラットに対しても TCR ペプチドが効果を示した²⁹⁾とされており、この点でも臨床応用への可能性は高い。EAU でも同じ合成ペプチドによるワクチネーションが行われているが、十分な抑制効果は得られていない³⁰⁾。

3) 抗 TCR クロノタイプ抗体

TCR を構成する α 鎖と β 鎖はおのおの可変 (V) 領域と定常 (C) 領域から成り、機能的な TCR 分子は V α と V β で構成されるリガンド結合部位を持ち特異的に抗原、MHC 複合体と結合する。このリガンド結合部位は個々の T 細胞クローンに独特のユニークな抗原性を有しており、イディオタイプまたはクロノタイプと呼ばれている。この抗原性を認識する抗クロノタイプ抗体は当該 T 細胞クローンと他の T 細胞を区別するのに役立つ。この抗体投与により自己免疫疾患の治療が可能と考

えられている。

EAE のラットモデルで MBP 特異的 T 細胞ハイブリドーマの TCR クロノタイプを識別するモノクローナル抗体が樹立されている³¹⁾。この抗体は可溶性状態で MBP 特異的 T 細胞ハイブリドーマの抗原特異的活性化を阻害し、固相化状態ではこのハイブリドーマを刺激した。また、この抗体は他の MBP 特異的 T 細胞株の多くとも反応した。さらに、この抗体を MBP を免疫されたラットに投与すると EAE が高度に抑制された。このように実験的自己免疫疾患が単一のクロノタイプを表現する T 細胞により惹起されている可能性があり、クロノタイプ抗体でこのような疾患の治療が可能であることも示している。T 細胞ワクチネーションも、この機序によって働いている可能性がある。

4) 抗 CD 3 抗体

TCR ヘテロダイマーは CD 3 分子群と複合体を作って、細胞表面に表現されており、TCR とリガンドの結合によるシグナルは CD 3 を介して細胞内に伝達される。したがって、CD 3 に対する抗体によっても T 細胞活性化は影響を受ける。この治療は実験動物レベルを超えて、ヒトで臨床応用されている³²⁾。多発性硬化症の患者において抗 CD 3 モノクローナル抗体 (OKT 3) 投与治療の open trial の結果を見ると、高頻度で多彩な副作用が出現した。その主なものは高血圧、悪心嘔吐、下痢、発熱、発疹、頭痛、尿路感染、口腔内カンジダ症などであった。しかも効果は乏しく、総合的に判断して抗 CD 3 療法の有効性は認められなかった。

2. クラス II MHC に関するもの

1) 抗クラス II 抗原抗体

抗クラス II MHC 抗体は *in vitro* で T 細胞-抗原提示細胞相互作用を阻害するのみならず、*in vivo* で抗体産生、遅延型過敏反応、移植片拒絶反応を抑制することが知られている。また、マウスの自己免疫疾患モデルの EAE、重症筋無力症、甲状腺炎、インスリン依存性糖尿病、コラーゲン関節炎で、I-A に対する単クローン抗体がこれらの疾患の発症を抑制することが知られている。このことは、これら自己免疫疾患の発症にクラス II 抗原のうち、I-A 抗原が自己抗原の提示により重要であることを示唆している。

EAU では、ルイスラットで S 抗原および IRBP 誘発モデルを用いて、抗クラス II MHC 抗体による抑制実験が行われている³³⁾³⁴⁾。S 抗原の実験では抗 I-E 抗体である OX-17 もある程度の効果は見られたが、やはり抗 I-A 抗体の OX-6 の抑制効果の方が強かった。また、投与時期としては S 抗原免疫の直前および直後に投与する方が免疫後時間が経ってから投与するより効果があった。OX-6 を投与されたラットは S 抗原に対する抗体産生もリンパ球増殖反応も抑制されていた。また、OX-6 で治療したラットから脾細胞を採り、他のルイスラットに移入

し、このEAUの抑制効果が細胞で移すことができることが証明されている³⁵⁾。これは、抗I-A抗体投与ラットではサプレッサー細胞が誘導されていると考えることができる。すなわち、抗クラスII抗体による自己免疫疾患の抑制は、単にクラスII抗体が抗原提示細胞上に発現しているクラスII抗原に結合してT細胞の抗原認識を物理的に阻害していることによるだけではなく、IRBPのモデルではOX-6もOX-17もほぼ同等の抑制を誘導でき、この点ではS抗原のモデルとは異なった結果となっている。

2) 抗ペプチド-クラスII複合体抗体

抗クラスII MHC抗体による治療は、非特異的免疫抑制を惹起するため、理想的な自己免疫治療法とはいえない。そこで最近、自己免疫を惹起するペプチド-クラスII抗原複合体のみに反応する単クローン抗体を用いた治療が考えられている。この試みは、EAUではまだ行われていない。EAEではS_{JL}/JマウスのマクロファージにMBPをパルスし、B10D2マウスに免疫し、I-A^s-MBP由来ペプチドの複合体を特異的に認識するモノクローナル抗体を作り、H-2^sマウスにおけるEAEの発症を抑制する実験が行われている³⁶⁾。この方法は、EAE発症に関与するT細胞のみを特異的に抑制する良い治療法であるが、臨床応用するとすればアナフィラキシーショックなどの危険性も懸念される。

3) アナログペプチド

自己免疫反応を引き起こすペプチドが判明している場合、アミノ酸配列の一部を置換することにより、クラスIIの溝には結合するが、自己免疫発症に関与するT細胞は認識できないアナログペプチドを合成できる。このアナログペプチドを大量に投与すれば、クラスII抗原へ、競合的にこれが結合する。このため、自己免疫を誘発するT細胞は活性化されない。

最も良い例は、やはりB10.PL, PL/JのH-2^uマウスをモデルとしたEAEであり³⁷⁾、これらマウスではMBPのN末端1-20のアセチル化ペプチドが病原部位とされている。このうち、1~6が最少必要部のcore regionとされている。このペプチドで3番目の残基のグルタミンをアラニンに置換してもI-A^u分子への結合には影響しないことがわかっている。そして、この置換ペプチドはMBP特異的T細胞の抗原認識を*in vitro*で阻害する。さらに、3位と4位の残基を両方ともアラニンに置換すると、MBP特異的T細胞の増殖反応をさらに抑制する。EAEの発症に対しても3位アラニン置換ペプチドをMBPあるいは1~9ペプチドと一緒に免疫すると発症を抑制した。3位、4位置換ペプチドの効果は3位だけの置換ペプチド以上であった。しかし、4位だけの置換ペプチドは*in vitro*でMBP特異的T細胞をもとのペプチド以上に刺激するが、これ自身はEAEを惹起する能力はなく、しかもMBPや病原ペプチドとの同時免疫

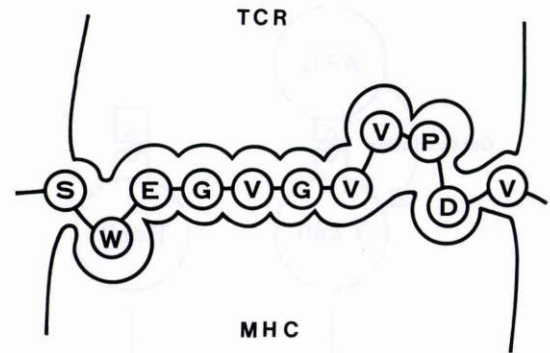


図3 ルイスラットにおけるR14活性部の各アミノ酸残基の役割。

IRBP由来のペプチドR14は、23個のアミノ酸残基のうち、最短1182~1190の9個のアミノ酸でEAUを惹起できることがわかっている。このうち、1182位のトリプトファンと1190位のアスパラギン酸はクラスII MHCとの結合に重要な部位(アグレットープ)で、1186位のバリンと1187位のプロリンがT細胞レセプター(TCR)との結合に重要(エピトープ)と考えられている。クラスII MHCとの結合能がこのペプチドより強く、病原T細胞を活性化しないアナログでEAUを治療できる可能性がある。D: アスパラギン酸, E: グルタミン酸, G: グリシン, P: プロリン, S: セリン, V: バリン, W: トリプトファン

でEAEの発症を抑制している³⁸⁾。このことは、アナログペプチドの自己免疫疾患発症抑制メカニズムはMHC分子への競合以外の要因があることを示している。

EAUでアナログペプチドによる抑制実験は行われていないが、少なくともIRBP由来の病原ペプチド1182~1190においては、1182位のトリプトファンと1190位のアスパラギン酸がクラスII MHCとの結合部(アグレットープ)であり、1186位のバリンおよび1187位のプロリンがTCRとの結合部(エピトープ)と考えられること¹⁵⁾から、これらの残基の置換により、抑制ペプチドを発見できる可能性はある(図3)。

4) クラスII抗原-ペプチド複合体

ヘルパーT細胞の活性化は、その抗原レセプターによる抗原提示細胞上のクラスII抗原およびペプチド複合体の認識のみならず、抗原提示細胞からのcostimulatorによる刺激が必要である。このとき、クラスII抗原およびペプチド複合体のみでヘルパーT細胞が刺激され、costimulatorによる刺激がないと、ヘルパーT細胞はむしろ寛容に陥ることが知られている。このことから、クラスII-ペプチドの複合体を投与すれば、そのペプチドに特異的なヘルパーT細胞の活性化を抑制できることになる(図4)。

実際に、この理論を応用した試みはやはりS_{JL}/Jマウスを用いたモデルで行われており、MBPでEAEを惹起したマウスにI-A^s-MBPペプチド91~103複合体を静注し、発症を抑制している³⁹⁾。この治療も特異的であり、

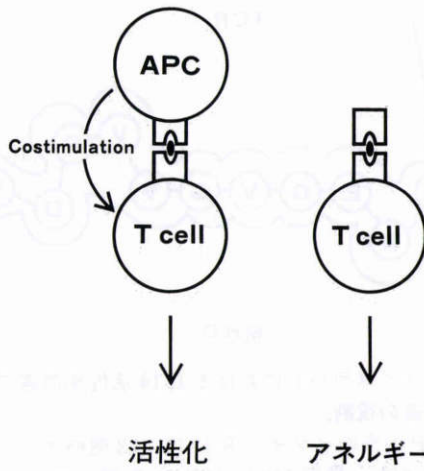


図4 クラスII抗原-ペプチド複合体によるT細胞活性化の抑制。
 接着分子やサイトカインによるシグナルなしにT細胞レセプター(TCR)を介して抗原刺激を受けるとT細胞はアネルギーに陥る。この理論を応用したのがクラスII抗原-ペプチド複合体の投与で、このペプチドに特異的なヘルパーT細胞の活性化を抑制できる。

臨床応用可能なものである。

3. 抗CD4抗体

CD4は分子量55kDの1本鎖から成る膜結合糖蛋白で、クラスII MHCの定常部に結合し、TCRとペプチド抗原およびMHCの結合を安定させる。これまでは一種の接着因子と考えられていたが、現在は単なる接着因子ではなく、情報伝達も担っているco-receptorであると考えられている。抗CD4抗体の投与による自己免疫疾患の治療はやはりまずEAEのモデルで行われ、成功した⁴⁰⁾。EAUでもリスラットにおいて、S抗原誘発のEAUを抗ラットCD4モノクローナル抗体のW3/25で抑制した報告がある⁴¹⁾。W3/25の投与は抗原免疫後5日目から開始し、その後3日おきに計5回投与することで発症を完全に抑制した。この効果は、少なくとも抗体投与終了後14日は持続したという。このとき、抗体投与を受けたラットの抗S抗原抗体産生およびリンパ球のS抗原に対する*in vitro*での増殖反応も抑制していたが、Con Aによる非特異的の刺激に対しては反応は落ちていなかった。

抗CD4抗体の投与は、自己抗原を含めた特定抗原に対する免疫寛容を誘導することは確かなようであるが、機序に関してははっきりしていない。ただ、あらかじめ抗CD4抗体を用いてCD4分子を架橋させておいてからTCRを刺激すると、細胞にアポトーシス(プログラム細胞死)を誘導することが知られている⁴²⁾。これは、抗CD4抗体の投与がクローン麻痺や新生児期免疫寛容の誘導に似た機序で効果を示すことを推測させるものである。

表3 接着分子ファミリー

1. インテグリンファミリー
β1インテグリン: VLA-1, -2, -3, -4, -5, -6
β2インテグリン: LFA-1, Mac-1, p150/95
β3インテグリン: vitronectin receptor, gpIIb/IIIa
2. 免疫グロブリンスーパーファミリー
CD2, CD4, CD8, LFA-3, ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1
3. セレクチン(LECAM)ファミリー
LECAM-1, ELAM-1, GPM-140
4. CD44ファミリー
5. カドヘリンファミリー

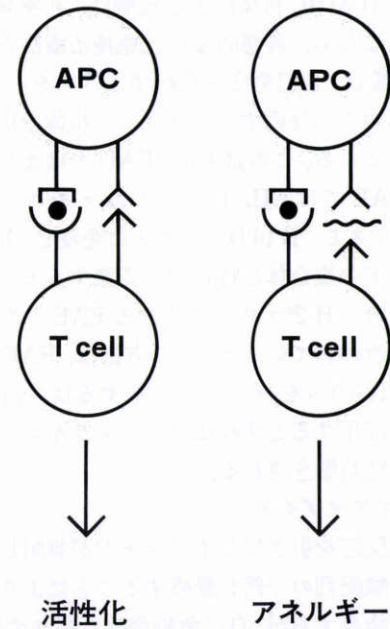


図5 接着分子の結合阻害によるT細胞活性化の抑制。

接着分子の結合を阻止すると、抗原提示細胞(APC)からT細胞への刺激を不完全な状態にし、アネルギーを誘導する。

4. 接着因子, サイトカインに関するもの

1) 接着分子に関するもの

免疫反応は多種の免疫細胞が相互作用することにより成立している。この相互作用にはサイトカインのような液性物質を介して行われるものと、細胞同士が接着することにより行われるものがある。この後者の反応をつかさどるのが接着分子で、細胞が細胞同志、あるいは細胞外基質に接着するとき用いる細胞表面分子であり、ほとんどのものは膜貫通型の糖蛋白質である。この分野の研究の最近の進歩はめざましく、これらの分子が構造的にいくつかのファミリーに分類されている(表3)。免疫細胞が抗原を認識するプロセスにも接着分子は必須の役割を果たす。ここで重要な接着分子はCD2, CD4, CD8, CD28, ICAM-1 (CD54), LFA-1 (CD11a/CD18)などである。抗原認識のプロセスにおいて接着因子は補助因子として考えられてきたが、実際には*in vitro*において

抗 ICAM-1 抗体や抗 LFA-1 抗体を加えることにより接着分子をブロックすると、T 細胞レセプターの働きをブロックしなくても T 細胞の抗原認識を完全に阻害できる⁴³⁾。このことは、接着分子が単に接着補助以上の役割を持つことを示している。現在では抗原認識により T 細胞が反応、増殖するためには T 細胞抗原レセプターを介したシグナルとともに接着因子を介したシグナルの両方が必要で、後者が機能しないまま抗原レセプターからの刺激のみ入ると、むしろ T 細胞はこの抗原に対して不応答状態（アネルギー）になると考えられている、それゆえ、接着分子の発現をコントロールすることで、自己免疫疾患の治療につながる可能性がある（図5）。

まず、考えられるのは抗接着分子抗体である。抗 CD4 抗体については、さきにふれたので割愛する。RA の関節炎モデルの一つと考えられるアジュバント関節炎では、抗 ICAM-1 抗体の投与により関節炎の阻止できることが示されている⁴⁴⁾。EAU でも抗 ICAM-1 抗体投与による抑制実験は行われているが、単独では発症は抑制されず、抗 LFA-1 抗体の同時投与により効果が認められたと報告されている⁴⁵⁾。しかし、これらの抗体投与による抑制は特異的な治療とはいえず、実際の臨床応用には問題があると考えられる。

2) サイトカインに関するもの

サイトカインによる情報伝達も接着因子同様、TCR-ペプチド-MHC の第1シグナルに伴う第2シグナルとして必須と考えられている。EAU や EAE の発症において種々のサイトカインが重要な役割を果たしており、この事実はサイトカインおよびサイトカインアンタゴニストによる病気の修飾実験により、それぞれのサイトカインの自己免疫疾患での役割が明らかになってきている。しかし、治療へ応用しようとするときサイトカインは多様な機能を持ち、一つの目的に投与した場合、他の機能に由来する問題が起こる可能性もあり、難しいと考えられる。今回主題としている病原 T 細胞の活性化の修飾という面からは、現在のところ特異的な治療法は考えられない。

IV おわりに

これからの主流になると考えられる自己免疫疾患の治療法に関して、実験動物レベルでの話を中心に解説した。実験動物レベルでも、EAU での研究は EAE に比べて若干遅れている。この主な原因は、マウスのモデルでまだ病原ペプチドが同定されていないことによる。マウスモデルで研究が進めば、実験レベルでの研究は EAE と同じレベルになると考えられる。ただし、これらの治療法を実際にヒトに臨床応用する場合にはヒトにおける病原抗原および病原ペプチドの同定が必須であり、また、MHC に関しても HLA は個人により異なり、実験動物のように単純なモデルは通用しない。問題点はまだある

が、病原 T 細胞の抑制療法をより特異性が高く、安全な治療法に発展させていく努力が必要と考えられる。

文 献

- 1) Nussenblatt RB, Palenstine AG, Rook AT, Scher I, Wacker WB, Gery I: Treatment of intraocular inflammatory disease with cyclosporin A. *Lancet* 2: 235-238, 1983.
- 2) Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G: Double masked trial of cyclosporin versus colchicine and long term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1: 1093-1096, 1989.
- 3) 望月 學: 眼科領域における免疫療法. *日眼会誌* 96: 1608-1634, 1992.
- 4) Wraith DC, McDevitt HO, Steinman L, Acha-Orbea H: T cell recognition as the target for immune intervention in autoimmune disease. *Cell* 59: 709-715, 1989.
- 5) Gery I, Mochizuki M, Nussenblatt RB: Retinal specific antigens and immunopathogenic processes they provoke. *Prog Retinal Res* 5: 75-109, 1986.
- 6) 小林清一: 遅延型アレルギーの実験モデル. *免疫薬理* 8: 143-147, 1990.
- 7) Caspi RR, Roberge FG, Mcallister CG, El-Saied M, Kuwabara T, Gery I, et al: T cell line mediating experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in the rat. *J Immunol* 136: 928-933, 1986.
- 8) Donoso LA, Merryman CF, Shinohara T, Sery TW, Smith A: Experimental autoimmune uveitis following immunization with a small synthetic peptide. *Arch Ophthalmol* 105: 838-840, 1987.
- 9) Singh VK, Donoso LA, Yamaki K, Shinohara T: Uveitopathogenic sites in bovine S-antigen. *Autoimmunity* 3: 177-187, 1989.
- 10) Gregarson DS, Merryman CF, Obritsch WF, Donoso LA: Identification of a potent new uveitopathogenic site in human retinal S-antigen which induces experimental autoimmune uveoretinitis in Lewis rats. *Cell Immunol* 128: 209-219, 1990.
- 11) Sanui H, Redmond TM, Kotake S, Wiggert B, Hu L-H, Margalit H, et al: Identification of an immunodominant and highly immunopathogenic determinant in the retinal interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP). *J Exp Med* 169: 1947-1960, 1989.
- 12) Donoso LA, Merryman CF, Sery T, Sanders R, Vrabec T, Fong S-L: Human interstitial retinoid binding protein. A potent uveitopathogenic agent for the induction of experimental autoimmune uveitis. *J Immunol* 143: 79-83, 1989.
- 13) Kotake S, Wiggert B, Redmond TM, Borst DE, Nickerson JM, Margalit H, et al: Repeated determinants within the retinal interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP). *Im-*

- munological properties of the repeats of an immunodominant determinant. *Cell Immunol* 126: 331–342, 1990.
- 14) **Kotake S, Redmond TM, Wiggert B, Vistica B, Sanui H, Chader GJ, et al:** Unusual immunological properties of the uveitogenic IRBP-derived peptide R23. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 2058–2064, 1991.
 - 15) **Kotake S, de Smet MD, Wiggert B, Redmond TM, Chader GJ, Gery I:** Analysis of the pivotal residues of the immunodominant and highly uveitogenic determinant of interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP). *J Immunol* 146: 2995–3001, 1991.
 - 16) **Kotake S, Sasamoto Y, Kawano Y, Sanui H, Wiggert B, Chader GJ, et al:** The existence of two completely distinct antigenic sites within a decapeptide. *Cell Immunol* 140: 123–129, 1992.
 - 17) **Gregarson DS, Fling SP, Merryman CF, Zhang X, Li X, Heber-Katz E:** Conserved T cell receptor V gene usage by uveitogenic T cells. *Clin Immunol Immunopathol* 58: 154–161, 1991.
 - 18) **Merryman CF, Donoso LA, Zhang X, Heber-Katz E, Gregarson DS:** Characterization of a new, potent, immunopathogenic epitope in S-antigen that elicits T cells expressing V β 8 and V α 2-like genes. *J Immunol* 146: 75–80, 1991.
 - 19) **Fling SP, Gold DP, Gregarson DS:** Multiple autoreactive TCR V β genes utilized in response to a small pathogenic peptide of an autoantigen in EAU. *Cell Immunol* 142: 275–286, 1992.
 - 20) **Egwuagu CE, Chow C, Beraud E, Caspi RR, Mahdi RM, Brezin AP, et al:** T cell receptor β -chain usage in experimental autoimmune uveoretinitis. *J Autoimmunity* 4: 315–324, 1991.
 - 21) **Egwuagu CE, Bahmanyar S, Mahdi RM, Nussenblatt RB, Gery I, Caspi RR:** Predominant usage of V β 8.3 T cell receptor in a T cell line that induces experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Clin Exp Immunol* 65: 152–160, 1992.
 - 22) **Urban JL, Kumar V, Kono DH, Gomez C, Horvath SJ, Clayton J, et al:** Restricted use of T cell receptor V genes in murine autoimmune encephalomyelitis raises possibilities for antibody therapy. *Cell* 54: 577–592, 1988.
 - 23) **Hashim GA, Vandenbark AA, Galang AB, Diamanduros T, Carvalho E, Srinivasan J, et al:** Antibodies specific for V β 8 receptor peptide suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 144: 4621–4627, 1990.
 - 24) **Zaller DM, Osman G, Kanagawa O, Hood L:** Prevention and treatment of murine experimental autoimmune encephalomyelitis with T cell receptor V β -specific antibodies. *J Exp Med* 171: 1943–1955, 1990.
 - 25) **Ben-Nun A, Wekerle H, Cohen IR:** Vaccination against autoimmune encephalomyelitis with T lymphocyte line cells reactive against myelin basic protein. *Nature* 292: 60–61, 1981.
 - 26) **Cohen IR:** Regulation of autoimmune disease physiological and therapeutic. *Immunological Rev* 94: 5–21, 1986.
 - 27) **Beraud E, Kotake S, Caspi RR, Oddo SM, Chan CC, Gery I, et al:** Control of experimental autoimmune uveoretinitis by low dose T-cell vaccination. *Cell Immunol* 140: 112–122, 1992.
 - 28) **Vandenbark AA, Hashim G, Offner H:** Immunization with a synthetic T-cell receptor V-region peptide protects against experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nature* 341: 541–543, 1989.
 - 29) **Offner H, Hashim G, Vandenbark AA:** T cell receptor peptide therapy triggers auto-regulation of experimental encephalomyelitis. *Science* 251: 430–432, 1991.
 - 30) **Kawano Y, Sasamoto Y, Kotake S, Thureau SR, Wiggert B, Gery I:** Trials of vaccination against experimental autoimmune uveoretinitis with a T cell receptor peptide. *Curr Eye Res* 10: 789–795, 1991.
 - 31) **Owhasi M, Heber-Katz E:** Protection from experimental allergic encephalomyelitis conferred by a monoclonal antibody directed against a shared idotype on rat T cell receptors specific for myelin basic protein. *J Exp Med* 168: 2153–2164, 1988.
 - 32) **Weinshenker BG, Bass B, Karlik S, Ebers GC, Rice GPA:** An open trial of OKT3 in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 41: 1047–1052, 1991.
 - 33) **Rao NA, Atalla L, Linker-Israeli M, Chen FY, George IV FW, Martin WJ, et al:** Suppression of experimental uveitis in rats by anti-I-A antibodies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 2348–2355, 1989.
 - 34) **Atalla L, Linker-Israeli M, Pararajasegaram G, Rao NA:** Inhibition of interphotoreceptor retinoid-binding protein induced uveitis by monoclonal antibodies. *Ophthalmic Res* 25: 60–64, 1993.
 - 35) **Rao NA, Atalla L, Fong S, Chen F, Linker-Israeli M, Steinman L:** Antigen-specific suppressor cells in experimental autoimmune uveitis. *Ophthalmic Res* 24: 92–98, 1992.
 - 36) **Aharoni NE, Teitelbaum D, Arnon R, Puri J:** Immunomodulation of experimental allergic encephalomyelitis by antibodies to the antigen-Ia complex. *Nature* 351: 147–150, 1991.
 - 37) **Urban JL, Horvath SJ, Hood L:** Autoimmune T cells: Immune recognition of normal and variant peptide epitopes and peptide-based therapy. *Cell* 59: 257–271, 1989.
 - 38) **Smilek DE, Wraith DC, Hodgkinson S, Dwivedy S, Steinman L, McDevitt HO:** A single amino acid change in a myelin basic protein peptide confers the capacity to prevent rather than induce

- experimental autoimmune encephalomyelitis. Proc Natl Acad Sci USA 88: 9633—9637, 1991.
- 39) **Sharma SD, Nag B, Su X-M, Green D, Spack E, Clark BR**, et al: Antigen specific therapy of experimental allergic encephalomyelitis by soluble class II major histocompatibility complex-peptide complexes. Proc Natl Acad Sci USA 88: 11465—11469, 1991.
- 40) **Brastoff SW, Mason DW**: Experimental allergic encephalomyelitis: Successful treatment *in vivo* with a monoclonal antibody that recognize T-helper cells. J Immunol 133: 1938—1942, 1984.
- 41) **Atalla L, Linker-Israeli M, Steinman L, Rao NA**: Inhibition of autoimmune uveitis by anti-CD4 antibody. Invest Ophthalmol Vis Sci 31: 1264—1270, 1990.
- 42) **Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, Kurrle R, Haigwood N, Sekaly R-P**, et al: Crosslinking CD4 by human immunodeficiency virus gp 120 primes T cells for activation induced apoptosis. J Exp Med 176: 1099—1106, 1992.
- 43) **Tamatani T, Kotani M, Miyasaka M**: Characterization of the rat leukocyte integrin, CD11/CD18, by the use of LFA-1 subunit-specific monoclonal antibodies. Eur J Immunol 21: 627—633, 1991.
- 44) **飯郷 裕**: 接着分子の発現調節による自己免疫疾患の治療: ラット関節炎モデルに対する抗接着分子抗体の抑制作用, 実験医学 9: 58—62, 1991.
- 45) **白井正彦**: 実験的自己免疫性ぶどう膜炎の発症機序について—Interphotoreceptor retinoid-binding protein を抗原とした実験モデルを中心に—, 日眼会誌 96: 1580—1607, 1992.