

佐藤尚一 論文内容の要旨

主論文

Autoimmunity to Heat Shock Protein 40 in Ulcerative Colitis
(潰瘍性大腸炎における HSP40 の自己免疫作用について)

S Sato, M Oka, Y Noguchi, H Soda, J Turutani, Y Nakamura, T Kitazaki,
Y Mizuta, F Takeshima, K Murase, I Murata, K Ohtuka, S Kohno

The Journal of International Medical Research, 2004;32:141-148

長崎大学大学院医学研究科新興感染症病態制御系専攻
(指導教授:河野 茂 教授)

緒言

腸管は、食物や腸内細菌により様々な抗原刺激を受けつつ免疫的な調節を行っている。潰瘍性大腸炎(以下 UC)とクローン病(以下 CD)を代表とする炎症性腸疾患(以下 IBD)は、病因はいまだに不明ながら、免疫系の破綻に伴う炎症の惹起が想定されている

Heat shock protein(以下 HSP)は、蛋白の折りたたみや、膜の通過を助ける働きがあり、感染や炎症といったストレスから細胞を守る。炎症や感染などの状況下で豊富に存在すること、細菌のタンパク質との相同性の高さから、IBD を含めた各種自己免疫疾患や、感染における免疫応答について HSP60 や HSP70 といった主だった HSP の関与が報告されている。今回われわれは、IBD 患者の組織における HSP40 の発現と、血清の HSP40 に対する免疫反応を検討し、UC 患者での臨床的背景との関連性を検討した。

患者と方法

組織学的検討は内視鏡的に UC26 検体、CD17 検体の組織を採取し検討を行った。採取部位はいずれも炎症部位より採取し、HSP40、HSP70、CD68 の発現を検討した。

血清血中抗 HSP 抗体の測定に関しては、長崎大学病院に通院中の診断の確定した 47 人の UC 患者と 16 人の CD 患者および 44 人の健常者について検討した。血中抗 HSP40 及び HSP70 の血清抗体価は ELISA 法を用いて計測した。UC10 人に関しては、活動期、寛解期の測定をおこなった。UC 患者と健康成人、活動性患者と非活動性患者間の差については、Mann-Whitney U-test で検定を行った。本研究は対象者へ文書を用いて説明を行い、すべて書面で同意を得た。

結果

抗 HSP40 抗体による免疫染色により、UC 患者の大腸生検組織において HSP40 の発現が認められた。CD68 と HSP40 の二重染色では、HSP40 発現細胞の多くが CD68 陽性細

胞であり抗原提示細胞がHSP40を過剰に発現しているかもしくはHSP40を発現したアポトーシス細胞を貪食した可能性が示唆された。HSP40の発現は、CD(1/16)や健常者(1/16)に比べUC(17/26)において、有意に多く認められた。この結果により、UCの免疫反応や、炎症反応において、HSP40の関与が強く示唆された。一方、HSP70は、IBDにおいて上皮、結合織、炎症部位に普遍的に発現していた。

抗HSP70IgG抗体価は、健康成人とUC患者間に差を認めなかったが、抗HSP40IgG抗体価はUCにおいて有意に上昇していた。CDの患者に関しては抗HSP70、抗HSP40ともに抗体価の上昇は認めなかった。抗HSP40抗体価と抗DnaJ抗体価の間には相関がなかった。また、DnaJには、免疫染色で用いた抗HSP40抗体は反応しなかった。血清抗HSP40IgG抗体価の臨床的意義の評価のために、UC患者を活動性や罹患範囲で分類し検討を行った。疾患活動性と抗体価には相関がなかった。しかし、寛解期の患者において左側結腸型・直腸型群では全結腸型群に比し抗HSP40IgG抗体価の有意な上昇を認めた。

考案

自己免疫的な免疫反応における臓器障害とHSPの関与を説明するためには、当該臓器におけるHSPの発現とHSPに対する自己抗体もしくは特異的T細胞の存在が必要である。今回の検討では大腸局所のHSP40の発現と抗HSP40IgG血清抗体価は、CD及び健常者に比べUCにおいて有意に増強しており、UCの自己免疫機序におけるHSP40の関与が強く示唆された。UCでは、炎症部分の上皮にアポトーシスが起ることが知られている。ダメージを受けた上皮がHSP40を発現し、その上皮をCD68陽性細胞が取り込む機序が考えられる。自己免疫的T細胞は、IL-2などが働き細胞死が誘導されるが、炎症が持続しているような局所の免疫状態では自己免疫反応が起き易いことが報告されており、自己免疫的T細胞が生き残り易いものと考えられる。つまり、UC患者での抗HSP40自己抗体は、アポトーシスを潜り抜けたHSP40特異的CD4陽性T細胞が活性化したB細胞を介して産生される可能性が高い。この特異的CD4陽性T細胞は、貪食されたHSP40からの抗原に感作しておりMHC class IIを発現していると想定される。

一方、B細胞の機能不全は動物実験でも自己免疫疾患の増悪因子になっていることが知られている。IBDのモデルであるTCR鎖とIgμ鎖のダブルノックアウトマウスはTCR鎖単独欠損のマウスに比べ重症の腸炎を起こすことが知られている。TCR鎖欠損のマウスの大腸粘膜の抗原に対する抗体は、ダブルノックアウトマウスにおいて大腸のアポトーシスや大腸の炎症の重症度の抑制因子になりうると報告されている。これらは、一部の自己免疫疾患では、液性免疫は疾患の原因ではなく抑制的な働きをする可能性を示唆している。UCの活動性と抗HSP40IgG抗体価には相関が認められなかったが、全結腸型に比べ限局型では同抗体が有意に上昇しており、病変の広がりにおいて抗HSP40IgG抗体の抑制的な関与が推測された。