

Clinical and basic research for clarification of pathogenesis and establishment of treatment in systemic sclerosis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/30242

【総説】

第8回 金沢大学十全医学賞受賞論文

論文 全身性強皮症の臨床・基礎研究：病態解明と治療の確立を目指して
Clinical and basic research for clarification of pathogenesis and establishment of treatment in systemic sclerosis

長谷川 稔 (はせがわ みのる)

全身性強皮症 (systemic sclerosis, SSc) は、皮膚や内臓の線維化と血管障害を2つの大きな特徴とする膠原病のひとつで、その9割近くに疾患特異的な抗核抗体が検出される自己免疫疾患である¹⁾。本邦での正確な患者数は不明であるが、少なくとも2万人以上存在すると考えられている。その症状には非常に多様性があるが、皮膚硬化の範囲によって、限局皮膚型 (limited cutaneous SSc, lcSSc) とびまん皮膚型 (diffuse cutaneous SSc, dcSSc) に大きく分類される。一般に前者は軽症で生命予後には影響しないことが多いが、後者は肺線維症 (間質性肺炎) などの内臓病変を高率に生じ、10年生存率は約60%と予後不良である (図1)。

このため、dcSScの予後改善のための治療の開発が急務であるが、いまだ治療法が確立されていない。他の膠原病である関節リウマチなどで、生物学的製剤などの新しい治療薬が使用されてきているのとは事情が大きく異なる。その理由はいくつかあるが、本疾患が線維化という慢性的な病態を呈するために、治療薬による効果が発揮されにくい、あるいは評価が困難ということが大きいように思われる。また、線維化、血管障害、自己抗体の産生といった病態が、それぞれどのように関連しているのかがよくわからず、病態の解明が難しい。動物モデルとして、プレオマイシン誘導性強皮症モデルと遺伝的なSScモデルであるタイトスキンマウスなどが使用されるが、これらは血管障害を有しておらず、実際の患者によく似たモデルが存在しないことも、研究を難しくしている。

しかしながら、近年SScの病態の研究は世界的にも活発で、特に本邦からも優れた研究成果が多数報告されてきている。著者らは、SScの予後の改善や治療の確立を目標とし、早期診断のための手段の探索や治療開発を目的とした病態研究などを行ってきた。本稿では、SScの現在の病態や治療に加え、著者らの研究の一部と考えを紹介させていただくこととする。

I. 臨床研究

1. 早期診断

SScの特徴である線維化は、一旦生じると軽快しにくく、臓器の機能障害を残す。このため、基本的な治療方針としては、現在の症状を放置すれば機能障害を残したり、生命予後に関わると判断される場合は、それを抑制して進行を抑えることである。放置すれば関節の拘縮を引き起こすような進行する皮膚硬化に対して、本邦ではプレドニゾロンで20mg/日くらいまでのステロイドの

少量内服投与がよく使用される。また、呼吸不全にいたるような肺線維症には、少量のステロイド内服に加えてシクロフォスファミドの投与が世界的にも推奨されている。ただし、これらの治療は線維化が進行する前のできるだけ早期に行わないと効果が乏しいため、早期診断や進行の予測に有用な臨床的指標やバイオマーカーが必要とされる。

SScのほとんどの症例は、レイノー現象 (寒冷刺激で指の動脈が発作的に攣縮して指が蒼白になる現象) を初発症状とする。この時点では、皮膚硬化や肺線維症がまだ出現していなければ、SScと診断することはできない。このような患者さんが受診されたときに、単なるレイノー病 (基礎疾患がなく、レイノー現象のみがみられる病態) なのか、SScの初発症状なのかを見分ける必要がある。この際に、最も重要となるのが、SScに特異的な自己抗体を有しているかどうかである²⁾。血清を用いた蛍光抗体間接法で抗核抗体が陽性的の場合、その染色パターンが離散斑紋型 (discrete speckled pattern) の場合は、抗セントロメア抗体陽性と判断できる。他の染色パターンの場合は、ELISA法などで抗トポイソメラーゼI抗体、抗RNAポリメラーゼ抗体および抗U1 RNP抗体を測定する。レイノー現象があり、これらの抗体のいずれかが陽性であれば、その後 (進行が早い症例では間もなく、遅

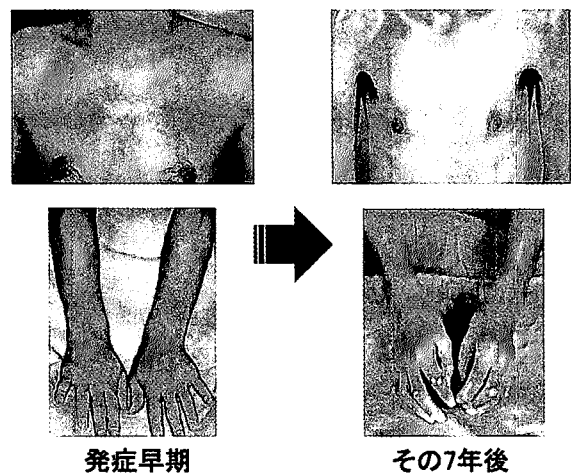


図1：代表的なSScの重症例
発症早期には、浮腫性の軽い皮膚硬化のみがみられるのみであった。しかし、数年後には全身の皮膚に硬化が生じ、指や大関節の屈曲拘縮が生じて、日常生活や歩行が困難となった。食道の線維化により飲水も出来ない上に重度の肺線維症があり、感染による肺炎を合併して永眠された。

い症例では10年以上経過してから)に皮膚硬化が出現してくる可能性が非常に高い。ELISA法で抗U1 RNP抗体が陽性的場合には、SScだけでなく、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎などのいずれか、あるいは2つ以上の疾患が重複して出現する可能性が高い。

このように早期診断に最も重要なのは自己抗体であるが、これらのSScに関連した自己抗体が検出されない症例も2割前後に認められる。早期診断に重要な皮膚所見としては、爪かく部(爪の根本)の出血点があげられる(図2A)。この所見は、SScと皮膚筋炎に特異的にみられる所見で、レイノー現象はSScの方が皮膚筋炎よりも圧倒的に頻度が高いことから、レイノー現象と爪かく部出血点を認める場合には、SScが強く疑われる。毛細血管顕微鏡を用いてSSc患者の爪かく部の毛細血管を観察すると、健常人ではヘアピン状の細長い毛細血管ループが規則正しく配列している(図2B)。一方、SSc患者では、毛細血管の減少や配列の乱れ、拡張した巨大毛細血管、点状出血点、分枝状血管など、特徴的な所見がみられる(図2B)⁹⁾。さらに、我々は、毛細血管内を流れる赤血球の速度が、SScでは著明に(平均が健常人の40%未満まで)低下していることを報告している⁹⁾。この血流速度の低下は、他の膠原病や血管病変ではみられず、SScに特異的な現象で、しかも皮膚硬化や血管障害のはっきりしない早期からみられることから、SScの早期発見に重要な手段と考えられ、実際の日常診療でも非常に役立っている。また、SScは膠原病の中でも指尖潰瘍が最も出来やすく、治りにくい疾患であるが、その程度は毛細血

管の形態学的な変化や血流速度の低下と相関しており、潰瘍治療の効果の評価にも有用である⁹⁾。

2. 予後の予測

早期診断以外には、診断された症例が、その後進行して機能障害を残すのか、経過をみても進行しないのかを、発症早期の時点で見極める手段が必要になってくる。進行する症例では、早期に十分な治療を開始する必要があるが、進行しない症例では、副作用の危険性のある治療をあえて受ける必要はないからである。見極めが必要になるのは、早期重症例と呼ばれる、発症5年以内くらいで、皮膚硬化や肺線維症などの内臓病変が急速に進んでいる症例である。SScの症状は自己抗体の種類とよく相関し、重症化するものは、抗トポイソメラーゼI抗体や抗RNAポリメラーゼ抗体陽性の症例が多く、抗セントロメア抗体陽性例は通常軽症である⁹⁾。このため、自己抗体の種類は、その予後の予測に最も重要な情報のひとつである。

SScの症状には少なからず人種差がみられる。このため、日本人における早期重症例において、3年後の皮膚硬化や肺線維症の重症度(呼吸機能)を予測する指標を多施設の3年間の前向き研究で検討した。多くの臨床症状、臨床検査値の中で、3年後の症状の重症度を予測する因子を重回帰分析で求めたところ、初回の開口範囲(開口時の上下の最大距離:SScでは顔面の皮膚硬化が進むと開口範囲が狭まる)と赤沈の値が3年後の皮膚硬化の程度と相関する傾向がみられた。また、抗トポイソメラーゼI抗体陽性の症例では3年後の肺活量が有意に低下する(肺線維症が悪化する)傾向が認められた⁹⁾。現在、血清中のサイトカインやケモカインの中で、皮膚硬化や肺線維症の活動性や予後を反映するマーカーを探索しており、有用な可能性が高いものとしてケモカインであるCCL2(MCP-1)やCXCL8(IL-8)が候補に挙がっており、さらに検討を進めているところである。このように、病勢や予後を予測する臨床症状や指標を明らかにすることで、より早期に、適切な判断のもとに、治療ができるようになることが望まれる。

II. 基礎研究

SScにみられる線維化の病態としては、組織に浸潤した白血球などから産生される様々なサイトカインなどが、線維芽細胞に作用して、過剰なコラーゲン産生を誘導する機序が考えられている(図3)。SScの病変部の皮膚や肺では、活性化T細胞を主体とした細胞浸潤がみられ、しかも線維化が出現する前にも検出される。また、一方でB細胞の浸潤も少なからず皮膚や肺に認められ、末梢血のB細胞の活性化が指摘されており、SScにみられる高γグロブリン血症や自己抗体産生を反映しているものと思われる⁹⁾。このような浸潤細胞がサイトカインを産生することによってマクロファージや線維芽細胞を活性化させ、これらがまたサイトカインを産生することで、線維化が進むものと考えられる。

これらのサイトカインの中でも、中心的な役割を果たすと考えられているものにtransforming growth factor(TGF)-βがあり、connective tissue growth factor(CTGF)やplatelet-derived growth factor(PDGF)も線

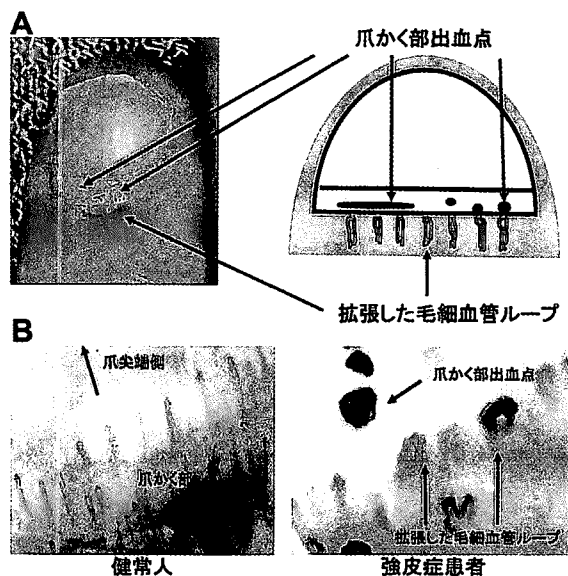


図2: 爪かく部の出血点と毛細血管顕微鏡の撮影像

A. SScの症例では皮膚硬化の出現前からでも爪かく部に点状や線状の出血点が高率にみられる。また、症例によっては、その中枢側に拡張した毛細血管ループが観察される。臨床写真と模式図を示した。

B. 爪かく部を毛細血管顕微鏡を用いて観察すると、健常人ではヘアピン状の細長い毛細血管ループが末梢側(爪尖端)に向かってきれいに配列しているが、SSc患者では毛細血管ループが減少したり、配列が乱れ、残存した毛細血管が病的に拡張した巨大毛細血管ループなどがみられる。これが肉眼でも観察される毛細血管ループである。また、壊れた毛細血管からの出血もしばしばみられ、これが肉眼でも見える出血点に相当する。

維化に重要と考えられている。他に、interleukin (IL)-4やIL-13などのTh2サイトカイン、最近では、Th17細胞から産生されるIL-17Aや、Th17の分化や増殖に重要なIL-1 β 、IL-6、IL-23などの関与も指摘されている。また、血管内皮の増殖に中心的な作用を示すendothelin-1の線維化への関与も考えられている。さらに、これらのサイトカインを産生する白血球が病変部に浸潤するためには、ケモカインや接着分子といった、細胞の遊走や接着に作用する因子が重要である。そして、抗原提示細胞とT細胞の相互作用によるT細胞の活性化などには共刺激分子も作用している。以下に、病態に関与していると考えられる因子と、それらをターゲットとした治療の可能性に関して述べる。

1. 成長因子

TGF- β は、血小板、マクロファージ、線維芽細胞などから産生され、線維芽細胞の増殖やコラーゲン産生を誘導する。このため、TGF- β をターゲットとした治療の開発が精力的に進められている²⁾。しかしながら、多施設ランダム化対照試験において、抗TGF- β 1中和抗体の全身投与は、SSc患者において何ら効果を発揮しなかった。その理由をよくわかっていないが、TGF- β 1は非常に重要な分子であり、生理学的に必要な機能は維持したまま、病態に関与する部分(経路)を選択的にブロックする必要があるようである。我々は、新規の低分子化合物でTGF- β /Smadシグナルの拮抗薬であるHSc025が、*in vitro*で人の皮膚線維芽細胞からのコラーゲン産生を抑制することを報告した⁹⁾。また、HSc025をSScのモデルであるタイトスキムマウスやプレオマイシン誘導性肺線維症のマウスに投与したところ、皮膚や肺の線維化が抑制された⁹⁾。この結果から、HSc025の内服がSScなどの線維化疾患の治療薬として有用である可能性が示された。なお、TGF- β は線維化の誘導に重要であるが、その後は、TGF- β により、あるいはautocrineの機序によって線維芽細胞から産生されるCTGFが線維化の維持に

重要と考えられている⁷⁾。

CTGFは、TGF- β 1の刺激により線維芽細胞から産生され、線維芽細胞の増殖やコラーゲン産生を誘導する。SSc患者の血中や皮膚、皮膚由来の線維芽細胞では、恒常的にCTGFの高発現が認められる。中和抗体やsiRNAによってCTGFを阻害するとプレオマイシン誘導性肺線維症が軽減すること、CTGFを欠損したマウスではプレオマイシン誘導性皮膚硬化が抑制されることが報告されている。

PDGFも線維芽細胞の増殖やコラーゲン産生を誘導することから、SScに関与していると考えられている。このため、PDGFのシグナルを抑制するチロシキナーゼ活性阻害薬であるimatinibなどの有用性がSScの治療として期待されたが、少なくとも現時点では明らかな有用性は証明されていない。

2. サイトカイン

ヘルパーT細胞は、産生するサイトカインによって、Th1とTh2に分類され、そのサイトカインのバランスで病態を説明されることが多い。代表的なTh1サイトカインであるinterferon- γ は線維化の抑制に作用する。一方で、Th2サイトカインであるIL-4やIL-13は、*in vitro*で線維化を促進することが知られており、IL-4を欠損または阻害させると、タイトスキムマウスの皮膚硬化が減少することが報告されている。このため、Th2サイトカインがTh1サイトカインに比べて優位のときに、線維化が誘導されると考えられている。

しかし、近年新たにIL-17Aを代表的なサイトカインとするTh17の存在が明らかとなり、しかもIL-17AやTh17細胞の血中などでの増加がSSc患者で認められている。IL-17Aの受容体は線維芽細胞にも発現し、IL-17Aが線維芽細胞の増殖に作用することも知られている。最近の我々の検討で、Th1、Th2、Th17それぞれの代表的なサイトカインであるinterferon- γ 、IL-4、IL-17Aの欠損マウスでプレオマイシン誘導性の皮膚硬化を惹起したところ、IL-17A欠損マウスだけが有意に皮膚硬化が軽減した(Okamoto Y, et al. submitted)。しかも、IL-17Aを欠損させると、もうひとつのSScモデルであるタイトスキムマウスでも皮膚硬化が軽減した。また、IL-17Aは*in vitro*で線維芽細胞からのTGF- β の産生を促進する作用も認められ、Th17もSScの病態に関与している可能性が考えられる。現在、IL-17Aに対する中和抗体が、関節リウマチなどの臨床試験に使用されてきており、このような治療がSScでも有効である可能性が示唆される。

他に、IL-6は、炎症、線維化、自己免疫など多様な病態に関与しうるサイトカインであり、Th17への分化にも重要であることから、IL-6のSScの病態への関与を示唆する報告が少なくない。関節リウマチなどに使用されている抗IL-6受容体抗体がSSc患者の治療で有用であったとする少数例の報告もみられ、今後大規模な対照試験での確認が期待される。

3. 細胞接着分子、ケモカイン

病変局所でサイトカインを産生する細胞が同部に浸潤するためには、接着分子やケモカインなどの細胞の接着や遊走に関与する分子が重要な役割を有している⁸⁾。代表的な接着分子であるintercellular adhesion molecule 1

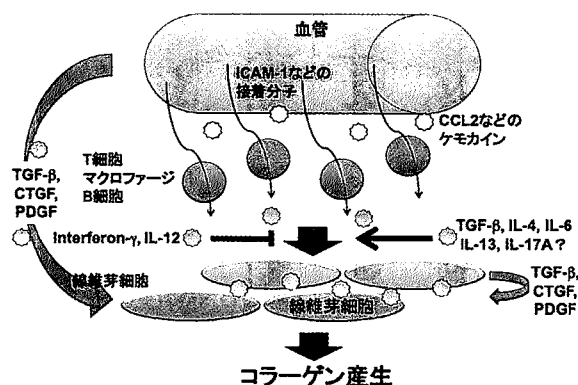


図3：SScで想定される病態

最初の病変としては、血管内皮細胞や血小板から産生されるサイトカインが炎症を惹起するものと考えられる。血管から組織に白血球などが浸潤する際には、ICAM-1をはじめとする接着分子、CCL2などのケモカインが重要な働きを行う。浸潤細胞、血管内皮細胞、血小板などから産生されるTGF- β やTh2サイトカインなどが線維芽細胞からのコラーゲン産生を促進し、逆にinterferon- γ などは抑制する。また、線維芽細胞は、TGF- β 、CTGF、PDGFなどをautocrineに産生し、線維化を維持、促進する。

(ICAM-1), Lselectin, E-selectinのそれぞれを欠損したタイトスキンマウスを作成したところ, ICAM-1を欠損した系統だけが皮膚硬化が減少し, ICAM-1アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与してICAM-1を抑制した場合にも同様の効果がみられた⁹⁾. In vitroの検討では, 白血球よりも, 線維芽細胞に発現したICAM-1が, コラーゲン産生に重要と考えられた⁹⁾. プレオマイシン誘導性強皮症モデルでも, ICAM-1がTh2やTh17細胞の組織への浸潤を介して線維化に関与していることが報告されており, ICAM-1はSScの病態の鍵になる接着分子と考えている.

ケモカインの中では, SSc患者の血清中や病変部組織で, マクロファージの主要な遊走因子であるCCL2が増加しており, 臨床症状と相関することがわかっている¹⁰⁾. その後もCCL2のSScへの関与を示唆する報告がいくつか認められ, SScのバイオマーカーや治療薬の候補のひとつと考えられる. また, SSc患者の病変部皮膚や肺において, CX₃CL1の発現やその受容体であるCX₃CR1を発現した細胞が増加していた¹¹⁾. CX₃CL1は血管内皮細胞に発現し, CX₃CR1はマクロファージ以外に細胞障害活性を有するNK細胞やCD8⁺T細胞にも発現しているため, SScにみられる血管障害に関与している可能性がある.

4. 共刺激分子

抗原提示細胞とT細胞が相互作用を行う際に, 共刺激分子は重要な作用を有する. T細胞に制御性に作用するcytotoxic lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA4)のシグナルを誘導する融合蛋白であるAbataceptは関節リウマチの治療に保険収載されているが, SScではまだ臨床試験中の段階である. また, T細胞に発現するinducible costimulator (ICOS)は, エフェクターT細胞の維持や増殖に強い作用を有し, T細胞からの様々なサイトカインの産生を誘導する. ICOSを欠損したマウスでは, 炎症や線維化を誘導するサイトカインが減少するために, プレオマイシン誘導性の皮膚や肺の炎症, 線維化が著明に

抑制される(図4)¹²⁾. SSc患者の末梢血T細胞や病変部皮膚でもICOSの発現増加が認められており(Hasegawa M, et al. submitted), ICOSをターゲットとした治療がSScに有用である可能性が考えられる.

5. B細胞

膠原病に共通した特徴のひとつは, 疾患特異的な自己抗体が高率に認められることである. このため, 以前より我々はこれらの抗体を産生するB細胞が, SScにおいても何らかの役割を有しているのではないかと考えてきた¹³⁾. 実際には, B細胞は抗体産生のみならず, サイトカイン産生, T細胞への作用など多様な機能を有していることがわかってきている. SSc患者の末梢血B細胞では, B細胞の活性化を促進するCD19の発現が有意に上昇しており, しかもB細胞の活性化と相関していた¹⁴⁾. また, B細胞に特異的に発現するCD20に対する抗体を投与してB細胞を除去した場合, タイトスキンマウスの皮膚硬化が40%以上減少したことを報告した(図5)¹⁵⁾. また, 本治療は, タイトスキンマウスにみられる自己抗体の産生も有意に抑制した(図5)¹⁵⁾.

我々のこれらのB細胞の研究発表と前後して, 他の膠原病である関節リウマチや全身性エリテマトーデスでは, 抗ヒトCD20抗体によるB細胞除去療法が奏効することが明らかとなり, 膠原病などの自己免疫疾患において, B細胞の役割やB細胞をターゲットとした治療が一躍注目を集めるようになった. SScにおいても, 少数例の検討ながら, 抗CD20抗体の投与が有効であるとの報告が増加してきており, 今後大規模な臨床試験による検証が待たれる.

他にB細胞をターゲットとした治療の候補としては, B細胞の増殖, 維持に重症なBAFF (B cell-activating factor belonging to the tumor necrosis family, BLySとも呼ばれる)やAPRIL (a proliferation-inducing ligand)とそれらの受容体でB細胞や形質細胞に発現するBCMA (B cell maturation protein), TACI (transmembrane activator

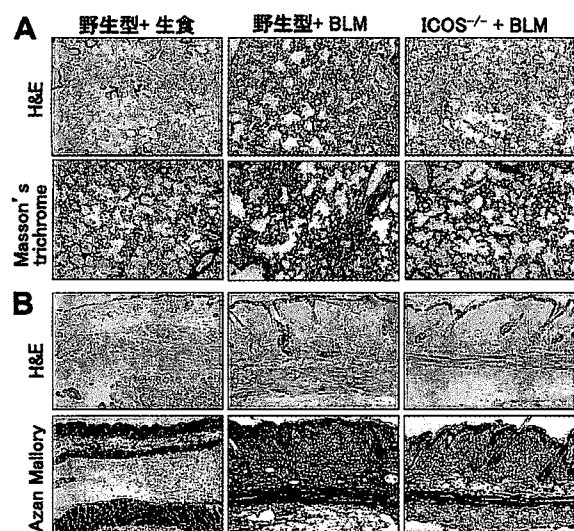


図4: プレオマイシン誘導性強皮症におけるICOSの役割
ICOS欠損マウスの皮膚にプレオマイシン (BLM) を連日注射して, (A) 肺と (B) 皮膚の線維化を評価した. 膠原線維の染色には, Masson's trichrome染色とAzan Mallory染色を使用した. ICOS欠損マウスでは, 野生型マウスに比べて, 肺と皮膚の線維化がいずれも軽快した.

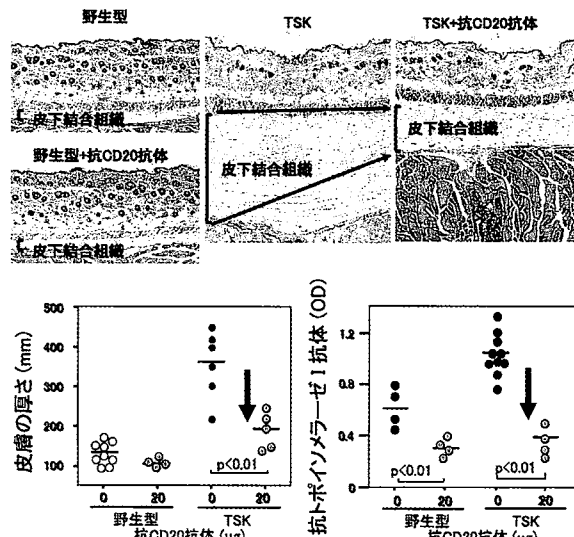


図5: 抗マウスCD20抗体注射によるタイトスキン (TSK) マウスの治療
TSKマウスでは生後8週頃までに皮下結合組織の著明な肥厚と抗トポイソメラーゼI抗体などの自己抗体が出現するが, 抗マウスCD20抗体によってB細胞を除去した状態を継続すると皮膚の厚さや抗トポイソメラーゼI抗体が有意に減少した.

文 献

- 1) Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007 Mar; 117(3): 557-67.
- 2) Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, Komura K, Kaji K, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 2008 Mar; 158(3): 487-95.
- 3) Mugii N, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Tanaka C, Kaji K, Komura K, et al. Reduced red blood cell velocity in nail-fold capillaries as a sensitive and specific indicator of microcirculation injury in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun; 48(6): 696-703.
- 4) Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, et al. Investigation of prognostic factors for skin sclerosis and lung function in Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicentre prospective observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan; 51(1): 129-33.
- 5) Hasegawa M. B lymphocytes: shedding new light on the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2010 Jan; 37(1): 3-10.
- 6) Hasegawa M, Matsushita Y, Horikawa M, Higashi K, Tomigahara Y, Kaneko H, et al. A novel inhibitor of Smad-dependent transcriptional activation suppresses tissue fibrosis in mouse models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov; 60(11): 3465-75.
- 7) Takehara K. Hypothesis: pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2003 Apr; 30(4): 755-9.
- 8) Hasegawa M, Sato S. The roles of chemokines in leukocyte recruitment and fibrosis in systemic sclerosis. *Front Biosci*. 2008; 13: 3637-47.
- 9) Matsushita Y, Hasegawa M, Matsushita T, Fujimoto M, Horikawa M, Fujita T, et al. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency attenuates the development of skin fibrosis in tight-skin mice. *J Immunol*. 2007 Jul 1; 179(1): 698-707.
- 10) Hasegawa M, Sato S, Takehara K. Augmented production of chemokines (monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1alpha (MIP-1alpha) and MIP-1beta) in patients with systemic sclerosis: MCP-1 and MIP-1alpha may be involved in the development of pulmonary fibrosis. *Clin Exp Immunol*. 1999 Jul; 117(1): 159-65.
- 11) Hasegawa M, Sato S, Echigo T, Hamaguchi Y, Yasui M, Takehara K. Up regulated expression of fractalkine/CX3CL1 and CX3CR1 in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan; 64(1): 21-8.
- 12) Tanaka C, Fujimoto M, Hamaguchi Y, Sato S, Takehara K, Hasegawa M. Inducible costimulator ligand regulates bleomycin-induced lung and skin fibrosis in a mouse model independently of the inducible costimulator/inducible costimulator ligand pathway. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun; 62(6): 1723-32.
- 13) Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Pathogenesis of systemic sclerosis: altered B cell function is the key linking systemic autoimmunity and tissue fibrosis. *J Dermatol Sci*. 2005; 39: 1-7.
- 14) Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol*. 2000; 165(11): 6635-43.
- 15) Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, Bouaziz JD, Uchida J, Fujimoto M, et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol*. 2006 Sep; 169(3): 954-66.
- 16) Matsushita T, Hasegawa M, Yanaba K, Kodera M, Takehara K, Sato S. Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan; 54(1): 192-201.
- 17) Fujimoto M. Regulatory B cells in skin and connective tissue diseases. *J Dermatol Sci*. 2010 Oct; 60(1): 1-7.

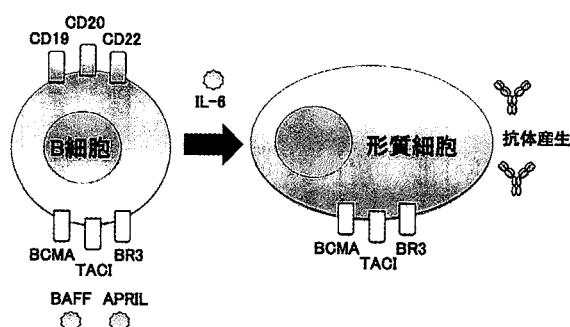


図6: SScの治療ターゲットとなりうるB細胞発現分子

B細胞に特異的に発現するCD19, CD20, CD22に対する抗体でB細胞を除去したり, B細胞のシグナルを調整する治療が有用な可能性がある。また, BAFF (B cell-activating factor belonging to the tumor necrosis family, BLySとも呼ばれる) や APRIL (a proliferation-inducing ligand) といったサイトカインや, その受容体であるBCMA (B cell maturation protein), TACI (transmembrane activator and CAML interactor), BR3 (BAFF receptor 3) もターゲットになりうる。さらに, B細胞の分化に作用するIL-6の阻害も候補のひとつである。

and CAML interactor), BR3 (BAFF receptor 3) が挙げられる¹⁶⁾ (図6)。BAFFを阻害する抗体が, 海外ではSLEの治療として認可されている。また, B細胞に特異的に発現するCD19やCD22に対する抗体によるB細胞除去療法やB細胞のシグナルを制御する治療も, 他の疾患で臨床試験が行われている。これらの分子は, いずれもSScの病態への関与も示唆されており, SScの治療として期待される⁹⁾。なお, 最近ではIL-10を産生する制御性B細胞が, 自己免疫疾患や様々な炎症性疾患の抑制に作用していることが明らかとなってきており¹⁷⁾, 将来的には制御性B細胞を誘導する治療の確立が望まれる。

おわりに

SScの病態は複雑であり, 自己抗体, 細胞, サイトカイン, ケモカイン, 接着分子, 共刺激分子, シグナル伝達など, 様々な角度から研究を進め, それらを組み合わせて考えていかなければ, 解決は難しいようである。臨床医としては, 目の前の患者さんから学ばせていただくことも多く, 今後も臨床と研究が両方向に結びつくように, SScの病態解明と治療確立に向けて全力を尽くしていきたい。

謝 辞

第8回金沢大学十全医学賞受賞にあたり, 本賞の運営に携わっておられます皆様に厚くお礼申し上げます。本研究遂行にあたり, 学位研究をはじめ, 終始ご指導, ご助言を賜りました金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 竹原和彦教授, 平成9年から約6年間当教室で上司としてご指導いただきました東京大学大学院医学系研究科皮膚科学 佐藤伸一教授, 留学中から現在までご指導いただいております金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 藤本 学准教授, 留学中にご指導いただきましたDuke University Medical Center, Department of ImmunologyのThomas F. Tedder教授に深謝いたします。また, 多大なご協力をいただきました金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教室や共同研究施設の諸先生や技官等, 関係の皆様にご心より深く感謝いたします。

Profile

略歴 平成3年3月 金沢大学医学部卒業
 平成3年4月 金沢大学皮膚科学教室に入局
 平成9年4月 金沢大学医学部附属病院皮膚科助手
 平成10年7月 米国Duke大学免疫学教室 (Thomas F. Tedder教授) 研究員
 平成13年6月 金沢大学医学部附属病院皮膚科助手
 平成15年4月 金沢大学医学部附属病院皮膚科講師

