



Jichi 地域連携ニュース

- ・ どうして免疫学（と膠原病学も）は面白いのか… 佐藤 浩二郎
- ・ ハローワーク宇都宮による治療と仕事の両立に関する相談会について
- ・ 自治医科大学附属病院医師同門会について
- ・ FAXによる患者様紹介について

どうして免疫学（と膠原病学も）は面白いのか

アレルギー・リウマチ科 科長
アレルギー膠原病学部門 教授 佐藤 浩二郎



2019年4月1日付けでアレルギー膠原病学分野に着任しました 佐藤 浩二郎と申します。よろしくお願ひ致します。この機会をお借りして私の個人的な経験・雑感を綴ったのですが、長くなったので結論だけ始めに述べておきますと

- ・ 免疫学（と膠原病は）面白い
 - ・ 研修医の先生は是非アレルギー・リウマチ科を回って下さい！
- ということになります。

免疫系はどうして見たこともない病原体に対応できるのでしょうか。とても不思議な話です。「敵を知り己を知れば百戦あやうからず」という言葉があります。孫子の兵法ですが、免疫というシステムは「見たことのない敵（非自己）」を知ることはできないため、己を知ること注力します。たとえばTリンパ球という免疫担当細胞は胸腺で「教育」を受けますが、自己と反応しすぎるT細胞はそこで細胞死に陥ります（ネガティブ・セレクション）。興味深いことに自己と全く反応しないようなT細胞も除去されます（ポジティブ・セレクション）。教育を終了して生きて胸腺の外に出てこられるT細胞は1%以下とされています。孫子もビックリの戦略です。しかしもちろん完璧なシステムではないので、病原体に一気にやられてしまうこともあれば、逆に自己を間違えて攻撃する「自己免疫疾患」が起きてしまうこともあります。「癌」の排除は、癌細胞も元々は自己ですからなかなか敵か味方かの判断が難しいですが、最近免疫チェックポイント阻害薬によって癌を敵と認識させることが出来るようになってきました。しかし、予想されることではありますが副作用として自己免疫疾患の発症が報告されています。

胸腺から出た後もT細胞は更に分化します。代表的なのはヘルパーT細胞のTh1/Th2分化です。元々共通の細胞から、周囲の環境に応じてTh1細胞になったりTh2細胞になったりして、両者の役割は全く違うのです。これもまた免疫システムの賢さを体現していると思います。Th1細胞はインターフェロン(IFN-) γ というサイトカインを産生し、細胞内に寄生するような病原体（結核菌やウイルスなど）の排除に関与し、Th2細胞はインターロイキン(IL-)4 というサイトカインを産生して細胞外寄生体（線虫など）の排除を担当します。IL-12の存在下でTh1細胞は分化し、IL-4の存在下でTh2細胞は分化することが、私が学生の頃には既に分かっていました（図1）。

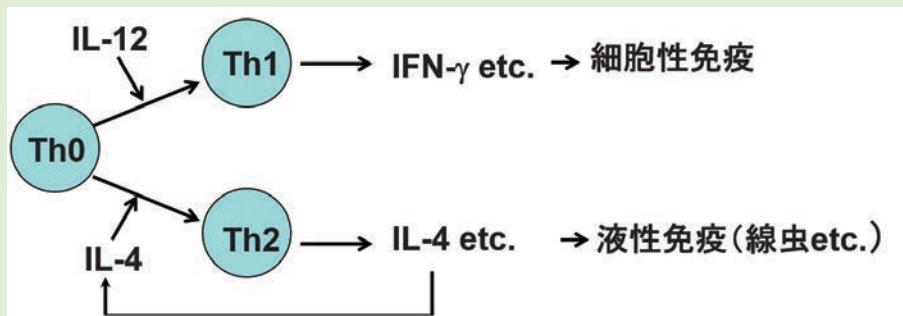


図1 Th1, Th2細胞の分化。共通の前駆細胞が周囲の(サイトカイン)環境に依存して全く性質の異なるサブセットに分化する。1989年に提唱され、獲得免疫の世界を統べる根本原理の1つとなった。

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) は代表的な自己免疫疾患の1つで、炎症の主座は関節滑膜です。RAの発症にT細胞が関与することは、T細胞の機能を抑制するタクロリムスや、アバタセプトのような生物学的製剤が効果を示すことから裏付けられます。その昔RAはTh1型の疾患である！と大御所の先生が言ったことからそれが定説になっていたのですが、不思議なことにマウスの関節炎モデルではIFN- γ やその受容体のノックアウトマウスの関節炎は良くなるどころかかえって重症化することが判明しました。

私は卒後3年間臨床研修をした後に、思うところあって大学院(免疫学教室)に進みました。そこに整形外科の大学院生だった高柳広先生が参加し、破骨細胞という面白い細胞の研究を教室に持ち込みました。

RAで問題になるのは痛みだけではなく、軟骨や骨の破壊による関節の変形なのですが、破骨細胞は骨を吸収する唯一の細胞と考えられています。破骨細胞は単球系の前駆細胞から分化する多核の巨細胞です。この細胞は試験管内で分化させることが出来るのですが、IFN- γ はその破骨細胞分化を強力に阻害することを高柳先生は報告したのです。RAのTh1仮説とは矛盾するような結果です。

大学院を終了した私は1度大学病院に戻りました。しかし基礎研究が面白くなっており、まだ続けたい気持ちがありました。そこで高柳先生が医科歯科大にラボを立ち上げるという話を聞いたときに手を挙げ参加しました。

試験管内の破骨細胞分化系にTh1細胞やTh2細胞を加えてやると、破骨細胞分化は抑制されました。そこでTh1でもTh2でもない、破骨細胞分化を促進するような新しいTh細胞サブセットがあるのではないかという(無謀な?)仮説を立てました。

ヒントになる研究が3つありました。1つはIL-12に似たIL-23という新規サイトカイン発見の報告(1)。どう似ているかというと、IL-12はp40とp35という2つの蛋白が結合したヘテロダイマーなのですが、IL-23はp40は共通で、p35の代わりにp19とのヘテロダイマーです。ちなみにこの論文は面白いと思って大学院生の時にジャーナルクラブで紹介したのですが、教授に「この論文のどこが面白いんですか!？」と怒られてしまったことが印象に残っています。

もう一つは自治医大埼玉医療センターの小竹茂教授が女子医大在籍中に出された、RAの関節液中にサイトカインIL-17が存在し、これが破骨細胞分化を促進するという論文(2)、最後にIL-23がT細胞を刺激するとIL-17が産生されるという論文です(3)。

この3つの論文を組み合わせると、「IL-12の代わりにIL-23でTh細胞を刺激すると、IFN- γ ではなくIL-17を産生し、破骨細胞分化を促進するのではないか」という仮説に辿り着きます。そして実際に

その通りになりました (4, 図2)。

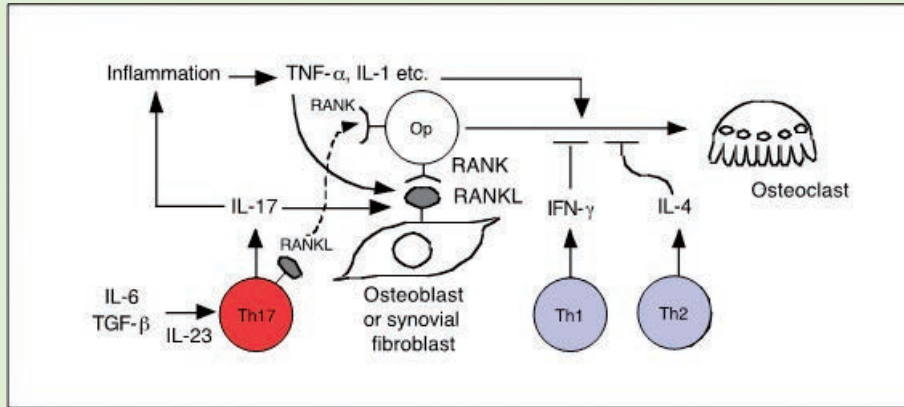


図2 文献(4)のサマリー図 Th1細胞、Th2細胞は試験管内で破骨細胞の分化を阻害したがTh17細胞は促進した。

私たちはこの細胞を ThOc (Oc は osteoclast からとった) と名付けて論文を書いたのですが、前年の2005年に全く同じやり方で IL-17 産生性の Th 細胞が Th17 細胞として報告されていたため、Th17 に表記を変えてくれと言われてしまいました。それでも、Th1/Th2 仮説の改変 (一種のパラダイム・シフト) に立ち会えたことはとても満足感のある結果だったのです (図3)。

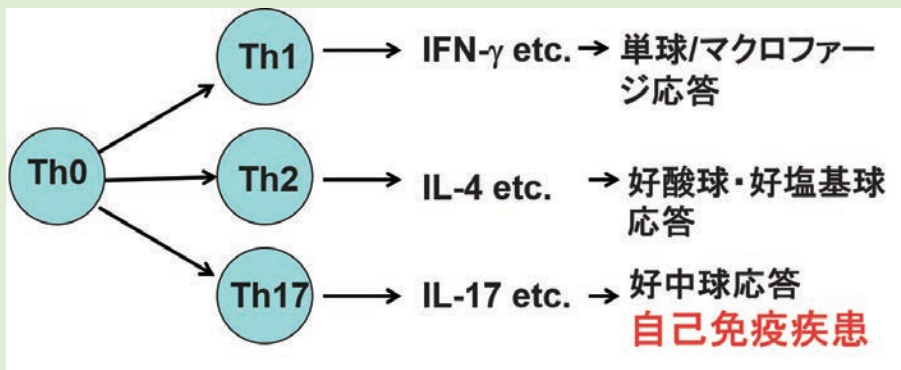


図3 Th1, Th2, Th17細胞の役割 Th17細胞はIL-17を産生し、好中球応答を増強することで自己免疫疾患を引き起こすと考えられるようになった。

それではこの経路を遮断すればRAの骨破壊は止められるのでしょうか? 臨床試験の結果は残念ながら、それほど有効性を示すことが出来ませんでした。実は、当時全く想像していなかったのですが、IL-17, p40, p19 に対する抗体はいずれも乾癬という皮膚疾患や、それに関節炎を伴う乾癬性関節炎に対して著効を示し、現在臨床応用されています。IL-23-IL-17 経路は乾癬の病態に重要だったのです。なかなか一筋縄ではいきません。しかし、だからこそ免疫学 (と膠原病学) は面白いのだと思いますし、謎を追うワクワク感を今後も大切にしたいと思っています。

膠原病学の面白さは、体験していただければきっと実感できると思いますので、研修医の先生は是非、当科を一度回ってみてください!

文 献

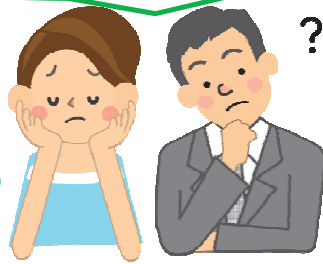
- (1) Oppmann et al., Immunity 2000
- (2) Kotake et al., J Clin Invest. 1999
- (3) Aggarwal et al., J Biol Chem. 2003
- (4) Sato et al., J Exp Med. 2006

治療をしながら働きたい、 働き続けたい方へ

治療と仕事の両立の仕方について教えてほしい！

通院しながら働きたい！

仕事復帰の不安を解消したい！



自分の病状にあった
仕事を見つけたい！

就職活動で、会社に
病気のことを伝える
べきか迷っている。

～治療と仕事の両立に関する相談会～

在職中・休職中の方

両立支援促進員
(栃木産業保健総合支援センター)
による相談会

◇日 時：毎月第2水曜日
10:00～13:00

(再)求職中の方

就労ナビゲーター
(ハローワーク宇都宮)
による相談会

◇日 時：毎月第2水曜日
13:30～15:30

院内で相談が受けられます！
事前のご予約を！

◇方 法：完全予約制*相談希望月の第1火曜日17時までにお申し込み下さい

◇費 用：無料

◇その他：*疾患の種類・県内外住所地は問いません。

*匿名でのご相談もお受けしております。

◇相談実施場所（自治医科大学附属病院内）

患者サポートセンター医療福祉相談室

◇予約連絡先 0285-58-7107（直通）

◇実施機関連絡先

栃木労働局 ハローワーク宇都宮 専門援助部門 電話028-638-0369 部門コード#45

独立行政法人 労働者健康安全機構 栃木産業保健総合支援センター 電話028-643-0685

◇後援：自治医科大学附属病院 患者サポートセンター



自治医科大学附属病院医師同門会について

当病院では、OB医師を中心に「自治医科大学附属病院医師同門会」を組織し、総会・懇親会の開催や会報の発行等を行っております。

入会の条件は、「①自治医科大学附属病院で、医師・歯科医師として勤務経験があること、②同会の趣旨に賛同していただくこと」の2点のみです。会費は3年間で1万円です。

これを機会に是非入会をお勧めいたしますとともに、皆様方の周囲に当病院OB医師がおられるときは、当会の存在をご案内くださいますようお願いいたします。

入会に関する連絡・照会先は次のとおりです。

自治医科大学附属病院 医師同門会事務局（地域医療連携室内） 担当：伊原麻佑、加納秀樹
TEL 0285-58-7463・0285-58-7461 / FAX 0285-44-5397 / e-mail byoushin3@jichi.ac.jp

FAXによる患者様紹介について

当院では、FAXにより患者様の事前予約を行っております。事前にカルテの作成等事務手続きを済ませておくため、受診当日の患者様の事務手続きにおける待ち時間が短縮されます。是非ご利用いただけますようご案内いたします。

FAX 事前予約受付（休診日を除く）月曜日から金曜日まで 午前9時～午後3時

受付時間外にお送りいただいた申込書の対応は翌受付時間内での対応となります。

－ご注意－

- ◆ 医療機関以外（患者様本人等）からの予約受付は行っておりません。
- ◆ 受診当日の予約、および時間予約は行っておりません。
- ◆ 予約を変更（又は取消）される場合は、事前に紹介元医療機関から地域医療連携室までご連絡ください。

< FAX 予約のご利用方法 >

1. 「紹介状（診療情報提供書）」および「FAX診療予約申込書」を作成し、当院あてにFAX送信してください。FAX診療予約申込書は、当院のホームページ（<http://www.jichi.ac.jp/hospital/>）よりダウンロードできます。
2. 当院では予約をお取りし、「FAX・紹介患者のお知らせ（返信）」と「FAX診療予約申込書」を返信します。
3. 患者様に「紹介状（診療情報提供書）」と「FAXによる診療」予約票をお渡しください。
4. 来院日には、「紹介状（診療情報提供書）」と健康保険証を持参し、医事課・FAX紹介状提示窓口に提示するようご案内をしてください。

