

サルコイドーシス，肉芽腫形成と遺伝子多型

札幌鉄道病院呼吸器科 四十坊典晴

サルコイドーシスでは集団発生事例は極めて稀であるが、血族の家族集積性が期待値よりも遙かに高く（本邦および欧米の報告でも夫婦間の発症はほとんどなく、同胞または親子の発症がほとんどである）、遺伝背景が注目されている。興味あることに、集団発生地域とされる富良野盆地とイギリスのマン島においても血族の家族集積性が期待値よりも極めて高い。

サルコイドーシスの組織学的特徴である肉芽腫とは「なんらかの起炎物質に対して、マクロファージあるいはその変化した細胞（類上皮細胞や多核巨細胞）などが限局性に集簇し、起炎物質の拡散防止や消滅に向かう炎症反応である。」とされる。元来は種々の慢性炎症刺激に対する生体の一種の防御反応と考えられる。しかしながら、サルコイドーシスでは、肉芽腫形成により、種々の程度に臓器障害を認め、もはや防御反応ではなくなってしまう。肉芽腫形成・消退はまず、抗原刺激後、血管新生が起こり、免疫担当細胞が動員され、未熟な肉芽腫が形成され、成熟し、その後、線維化、硝子化し、消退する。サルコイドーシスにおいても抗原刺激が起こり、活動性の高い肉芽腫が一時的に形成されるが、持続的な抗原刺激がなければ、自然緩解してしまう。病変持続例や進行例では形成された肉芽腫は消退するにもかかわらず、持続的な抗原刺激により、次から次へと新たな肉芽腫が形成される。多くの場合にサルコイドーシスで起こる線維化は限局性であり、進行性のサルコイドーシス症例においても特発性間質性肺炎症例に比較し予後が極めてよいのも基本的にはT helper type 1 (Th1)反応が優位であることに由来するものと考えられる。

肉芽腫の形成には、まず、抗原が侵入し、組織マクロファージが抗原を貪食し、分解しようとする。その結果、生じた抗原ペプチドがHLA Cクラス II分子とともに抗原提示細胞に表出され、T細胞上の抗原受容体により、CD4陽性T細胞に提示される。免疫学で明らかにされたこととして、多細胞生物においては感染防御のために、自己と非自己を識別する能力が備わっており、非自己を認識する際に抗原として機能する一連の分子のうち主要な働きをするのが、主要組織適合抗原複合体 (MHC) で、ヒトのMHCはHLAであり、その遺伝子は染色体6p21.31に存在する。1999年にヒトHLA領域の全遺伝子配列が決定され、その結果、同領域はヒトゲノムの中で最も遺伝子密度が高く、多型性（塩基配列の個体差）に富むことが明らかになった。HLA

にはクラスI抗原（HLA-A, -B, -C, -D, -E, -F, -G抗原）とクラスII抗原（HLA-DP, -DQ, -DR抗原）がある。サルコイドーシスの肉芽腫形成を考える場合は前述したようにHLAクラスII抗原がより重要である。クラスII抗原には α 鎖と β 鎖からなり、両鎖ともに多型性に富み、特に細胞外ドメインの $\alpha 1$ と $\beta 1$ ドメインの多型性が顕著である。クラス抗原においては9-30個のアミノ酸残基からなる抗原ペプチドが収容される。抗原ペプチドはエンドソーム由来の自己蛋白や外来蛋白であり、抗原提示細胞から、T細胞抗原受容体を介して、CD4陽性T細胞に提示される。遺伝子はHLA-DR抗原分子の α 鎖と β 鎖はそれぞれHLA-DRAとHLA-DRBによりコードされる。

一方、サルコイドーシスの病変局所で増殖しているT細胞ではごく限られたT細胞受容体しか使われておらず、増殖はoligoclonalである。これは、HLA抗原の抗原収容溝に収まった抗原ペプチドとHLA抗原の複合体と適切に結合する構造をもつT細胞抗原受容体を有するT細胞レパトアが抗原特異的免疫応答を始動し、増殖したことを意味する。サルコイドーシスにおいて、1つとは限らない原因抗原の同定のためには、抗原提示細胞により、貪食され分解された抗原ペプチドが、それに対し結合モチーフをもつHLAクラスII抗原とともに同定されることが非常に重要な仕事となるが、残念ながら、いまだ、そのペアーの報告はなされていない。HLA抗原遺伝子とサルコイドーシスに関しては種々の報告がなされているが、予後との関連や白人に多いLöfgren症候群（発熱、結節性紅斑、関節痛などの両側肺門リンパ節腫脹を伴う）などとの関連が報告されているのみである。

ヒトの疾患感受性に関わる遺伝子変異においては小規模なDNAの変異には遺伝子コード領域の非同義置換、遺伝子発現制御領域に見られる一塩基置換（single nucleotide polymorphism; SNP）と遺伝子のイントロン部分などに見られる塩基の挿入／欠失など代表的なものであるが、最近のサルコイドーシスにおける遺伝子多型性に関してはSNPの報告がほとんどである。疾患感受性遺伝子の可能性の1つとして、免疫応答のなかで、より下流に位置するサイトカイン（Th1サイトカン、IL-12、IL-18や炎症性サイトカインなど）やケモカインの産生とその受容体の応答性が遺伝子変異に影響されるとする作業仮説により研究が進められている。2004年 Akahoshi et alはTh1反応に関連す

る遺伝子群を10種 (IFNA17, IFNB, IFNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, ETA-1, NAMP1) を検討し, IFNA17 (551T→G) 多型のGアレルが有意にサルコイドーシスでは多く, さらに健常者のウイルス感染された末梢血単核球を用い, IFN- α とIL-12p70の産生を検討した場合にG/G型で有意に高値であり, 疾患感受性遺伝子である可能性が報告された¹⁾. 今後, 異なる人種および日本の他地域でも同様の結果が得られるか検討される必要がある. また, 各種サイトカインやケモカインやその受容体に関してはこれまでIL-1A, IL-1B, IL-6, TNFA, TNFB, IgG, IL-18, MCP-1, MIP-1A, CCR2, MIFなどが検討されているが, サルコイドーシスの特殊な亜型, X線病期や予後と相関するとの報告のみである^{2, 3)}. また, 肉芽腫形成に関連する遺伝子 (ACE, Vitamin D受容体など) や炎症に関連する分子 (MMP-1, VEGF, E-selectin, complement receptor 1, CARD15) なども検討されているが, これらについても特殊な亜型, X線病期や予後と相関するとの報告のみである^{2, 3)}.

さらに, サルコイドーシスは多くの症例で自然緩解する疾患である. 抗炎症分子の産生が遺伝的に規定されている場合にはこの自然緩解率に影響を与える可能性があり, 抗炎症分子であり, 細気管支領域で恒常的に産生されるクララ細胞蛋白質 (CC10) のG38A多型はAアレルが進行例で有意に頻度が高く, A/A型の場合に血中および肺局所でのCC10濃度が低下している⁴⁾. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)は共刺激分子で活性化されたT細胞上に発現し, T細胞の活性化を抑制的に調整する抗炎症分子である. この分子の遺伝子多型についても報告され, BALのリンパ球比率に関連すると報告されている. また, 抗炎症性サイトカインであるIL-10やTGF- β についても検討されているが自然緩解との関連は報告されていない.

今後のサルコイドーシスの研究課題は原因抗原の同定, 遺伝背景の究明, 予後を規定する因子の解明にある.

文献

- 1) Akahoshi M, et al. Association between IFNA genotype and the risk of sarcoidosis. *Hum Genet* 2004; 114: 503-509.
- 2) AJRCC Year in Review 2002 and 2003: Sarcoidosis (Interstitial lung disease)
- 3) Du Bois RM, et al. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? *J Intern Med* 2003; 253: 4-17.
- 4) Ohchi T, et al. Polymorphism of Clara cell 10-kD protein gene of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 180-186.

第24回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会総会 報告

平成16年10月30日（土）、31日（日）於；京都市国際交流会館

○審議事項

1. 平成15年度収支報告（資料1）

収支報告は原案通り承認された。

2. 平成16年度予算案（資料2）

予算案は原案通り承認された。

3. 学会役員改選について

各支部における役員の率（会員に占める評議員の割合）は、前年とほぼ同様の率とした。役員選出細則に則った原案で承認された。

4. 学会費値上げについて

8000円の会費を10000円に値上げする件は将来計画委員会で審議された。平成12年度から、年会費収入は260万円～277万円で微増傾向であるが、主に雑誌作成費用がかさみ、毎年の繰越金が減少しているため会費値上げが妥当とされた。原案通り承認された。

5. 第26回学会長候補者推薦について

第26回本学会総会会長は学会長推薦委員会から四元秀毅先生（NHO東京病院院長）が推薦され、承認された。

6. 国際委員会の設置について

国際委員会の設置は了承された。委員長は長井苑子、委員は吾妻安良太、江石義信、山口悦郎、山口哲生（敬称略）が推薦され承認された。

○報告事項

1. 将来計画委員会報告

- 学会費の値上げについては、10000円への値上げが妥当と考えられた（前述）。
- 日サ会誌に論文が掲載された場合に、各専門領域での認定医、専門医資格申請のための点数になるように、各専門領域で努力するようにする。
- 学会名を「日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会」を「日本サルコイドーシス / びまん性肺疾患学会」にする件は現状ではそぐわないとされた。

2. 学会雑誌編集委員会報告

- 学会雑誌作成費用がかさんでいるが、本年度は昨年度に比しかなり削減できた。
- 投稿論文について；学会総会において各座長に論文文化にふさわしい発表を推薦してもらう。各支部長にも推薦を依頼する。著者は共著者も含め本学会会員に限るが、編集委員会からの依頼論文に関してはその限りではない。

平成15年度収支報告（資料1）

項目	予算案		決算	
	収入予算	支出予算	収入決算	支出決算
0 前年度繰越金	301,062		301,062	
1 会費収入	3,000,000		2,767,570	
2 寄付	450,000		1,350,000	
3 雑収入	2,500		49,650	
4 広告料	1,225,000		1,250,000	
5 総会交付金		300,000		300,000
6 WS21News、送料		253,367		91,707
7 WS21学会誌23巻		2,824,500		2,864,500
8 慶弔費		18,900		18,900
9 設備費		80,000		76,145
10 通信費		240,000		299,068
11 人件費		744,000		720,000
12 交通費		96,000		96,000
13 消耗品		20,000		24,419
14 振込手数料		7,000		4,217
15 雑費※		10,000		118,100
16 出張費		20,000		0
17 会議費		70,000		21,630
合計	4,978,562	4,683,767	5,718,282	4,634,686
繰越金		294,795		1,083,596

※編集会議出張費

平成16年度予算（資料2）

項目	予算案	
	収入予算	支出予算
0 前年度繰越金	1,179,596	
1 会費収入	2,760,000	
2 寄付	340,000	
3 雑収入	20,000	
4 広告料	975,000	
5 総会交付金		300,000
6 WS21News46		92,000
7 WS21学会誌24巻		2,375,590
8 慶弔費		0
9 設備費		140,000
10 通信費		300,000
11 人件費		684,000
12 交通費		96,000
13 消耗品		24,000
14 振込手数料		5,000
15 雑費		300,000
16 編集会費出張費		78,200
17 出張費		50,000
18 会議費		30,000
合計	5,274,596	4,414,790
繰越金		859,806

- 3) 名誉会員に推挙された立花暉夫先生には今後は編集委員会顧問になっていただく。
- 4) 医学中央雑誌のインターネットで日サ会誌を検索、閲覧、ダウンロードできるようにしている。
- 5) 他学会の雑誌にすでに掲載された論文を解説・総説などの形にして投稿していただくことは歓迎する。
- 6) 今後定期的に編集委員会委員に依頼して Uptodate などの文献集を掲載することや、貴重な症例報告集を作成することなどを検討する。

3. サルコイドーシス診断基準策定委員会報告

津田委員長から心臓；森本紳一郎、肺；杉崎勝教、眼；大原国俊、皮膚；岡本祐之、神経；折津 愈（敬称略）を中心としてまとめていくむねの報告があった。

4. 第25回学会総会について

平成17年10月20日、21日に札幌にて開催される。

5. 学術賞「千葉保之・本間日臣記念賞」選考委員会報告

選考の結果、第1回の受賞は江石義信氏（東京医科歯科大学人体病理学）に決定された。受賞演題は「サルコイドーシス原因細菌としての *Propionibacterium acnes* の検証と疾病発生機構に関する研究」である。

6. 「サルコイドーシスと肉芽腫性疾患」単行本の発行について

各先生方に執筆を依頼している。平成17年6月以前の発行をめざす。

7. その他

1) WASOG関係報告

第8回 WASOG Conference; June 12-15, 2005 Denver, Colorado / National Jewish Medical and Research Center

2) 厚生科学省班会議報告

- a. サルコイドーシス診断基準みなおしのための全国アンケートを実施中。
- b. サルコイドーシス治療における抗菌剤の使用経験について全国アンケートを実施中。
- c. サルコイドーシス重症度分類を行なう予定。

3) 認定特定公益信託サルコイドーシス研究基金

基金の受託銀行であるUFJ信託銀行から以下の報告があった。

認定特定公益信託サルコイドーシス研究基金では、平成16年度（第11回）助成対象を松島綱治氏（東京大学医科研）に決定した。研究課題は「サルコイドーシス病原菌候補 *Propionibacterium acnes* の抗原同定に基づくワクチン療法の開発」である。