

応用編 その3 .

腸のリウマチとしてのクローン病

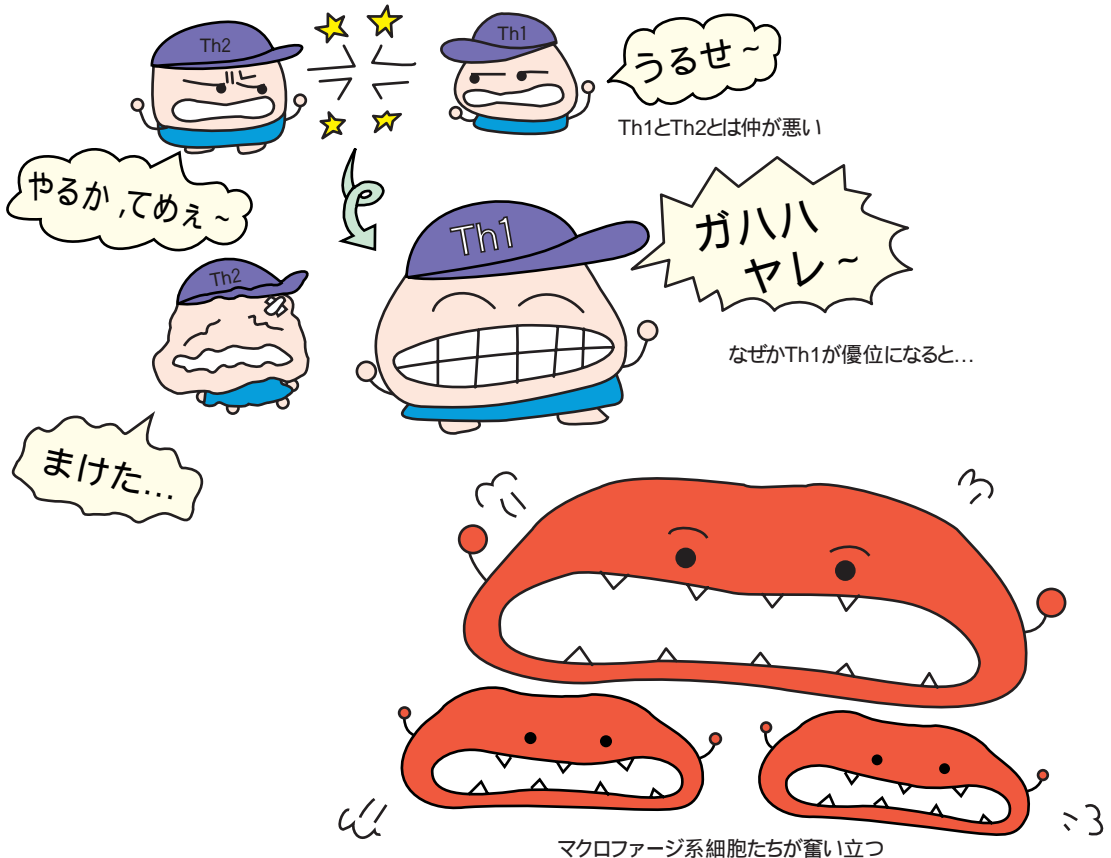
萩原 清文\*作

多田 富雄\*\*監修

今回は一見全く異なって見える疾患同士の共通項を覗いてみたい。慢性関節リウマチ(rheumatoid arthritis, 以下RA)と炎症性腸疾患であるクローン病(Crohn's disease, 以下CD), これらの疾患の共通項は何であろうか。

(1) T細胞病としてのRA & CD

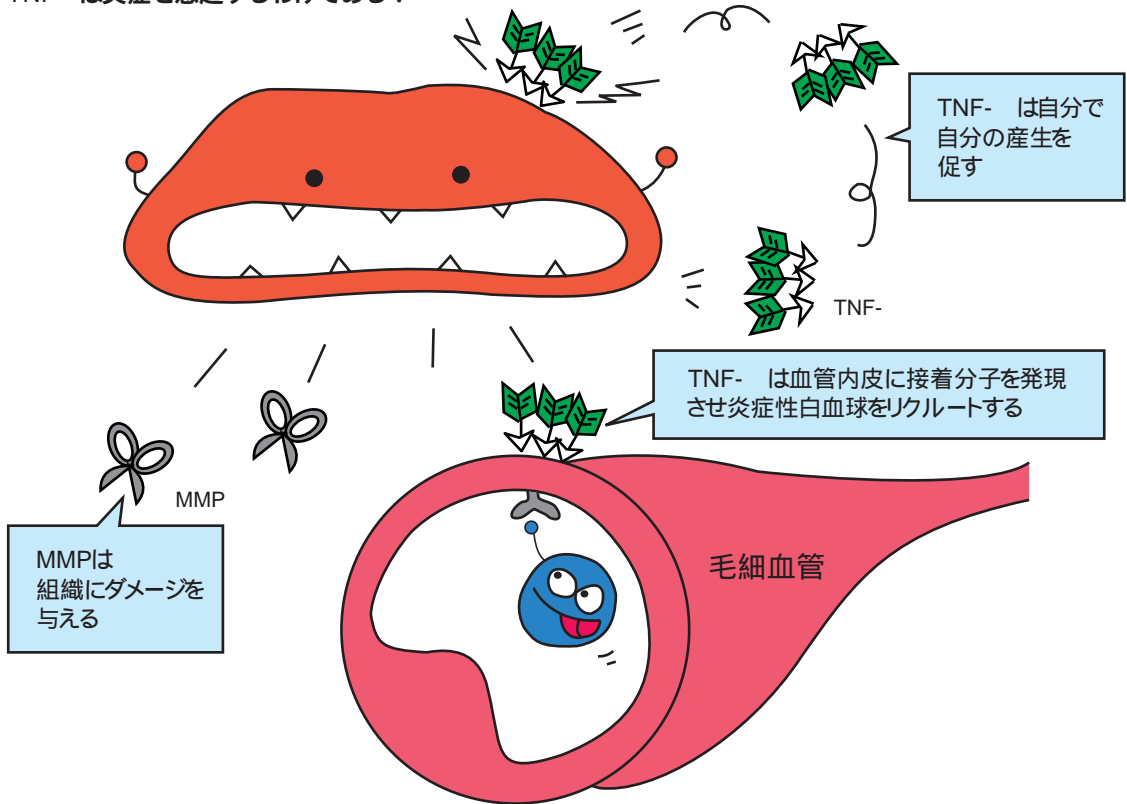
免疫反応の司令官であるヘルパーT細胞には少なくとも2種類あって, Th1とTh2と呼ばれる。Th1は主としてマクロファージの食作用をヘルプする。一方, Th2は主としてB細胞の抗体産生をヘルプする。Th1とTh2は互いに邪魔し合うのだが, Th1とTh2とのバランスが崩れると病的事態が起きる(マンガ免疫学・第4回「泥沼のアレルギー」参照)。RAとCDにおいては, なぜかTh2よりもTh1が優勢となっていて, その結果, マクロファージ系細胞が活性化状態となる。



\* 東京大学医学部アレルギー・リウマチ内科  
\*\* 東京大学名誉教授

(2) TNF- 病としての RA & CD

ひとたびTh1によって活性化されたマクロファージ系細胞は、やがてTNF- という自分で自分の産生を増やすサイトカインを出す。TNF- は転写因子NF- Bを活性化し、活性型のNF- BがTNF- の遺伝子発現を促進するのである。また、TNF- はNF- Bの活性化を介して接着分子やmatrix metalloproteinase(MMP)の遺伝子発現を促進する。接着分子は炎症性白血球を局所にリクルートし、MMPは組織を傷害する。すなわちTNF- は炎症を惹起するわけである。



(3) アポトーシス機能不全としての RA & CD

RAもCDも慢性炎症性疾患である。すなわち炎症が慢性的に持続する。その理由の一つにT細胞やマクロファージ系細胞などが死ぬべき時に死なないことがあげられる。細胞が適切なタイミングで自殺するしくみをアポトーシスという(マンガライフサイエンス・第5~7回「アポトーシス物語シリーズ」), RAにおいてもCDにおいても細胞のアポトーシス機能不全が起こっていることが解明されてきた。私はこれをmalapoptosisと呼びたい。mal-とは「不全」「失調」「障害」を表す接頭語である。

将来的な治療への応用

RAとCDのこれらの共通項は、当然治療のターゲットになりうる。すなわち(1)Th1とTh2とのアンバランスを是正すべくTh2サイトカインを補充する方法 (2)TNF- をブロックする方法、接着分子やMMPを阻害する方法 (3)細胞にアポトーシスを誘導する方法、などである。中でもTNF- をブロックする方法はRAにおいてもCDにおいても有用性が確認されつつあるのである。