

「免疫を少し勉強して、病気を知ろう」

北海道大学遺伝子病制御研究所分子免疫分野 教授
上出利光（ういでとしみつ）

略歴

1949年 生まれ。 1975年 札幌医科大学卒業。約2年間の市立札幌病院での卒業臨床研修後、免疫学を勉強するために札幌医科大学、菊地浩吉病理学教授に師事する。1981年 札幌医科大学大学院医学研究科博士課程修了。医学博士。米国ジョーンズ・ホプキンス大学免疫学教室に留学し、アレルギーの原因となるIgEの発見者である石坂公成教授に師事する。1983年 札幌医科大学病理学講座助手。1986年 札幌医科大学病理学講座講師。1989年 札幌医科大学病理学講座助教授。1991年 北海道大学免疫科学研究所免疫病態部門教授を経て現職。2001年 北海道大学発のバイオベンチャーである株式会社ジーンテクノサイエンスを立ち上げ、開発担当取締役役に就任し、大学での研究成果を基に創薬開発を目指す。2006年 北海道大学遺伝子病制御研究所長。

1. 免疫とは？

文字通り「病から免れる」事を意味します。 身体 の健康を守るために、我々は幾つものシステムを有しています。その中で、免疫系と神経系のみが、自己と他を区別して認識することができます。免疫系は、進化の過程で遭遇した色々な細菌やウイルスを認識する事ができますが、人間が地球に出現した時には、この世に存在しなかった化合物（つまり人間が合成した物質）をも認識できるようにプログラムされています。これから新たに出現する物質に対しても対応していくでしょう。この事は、免疫系は、非常に多くの（ 10^9 オーダー以上）外来物質を認識できることを意味します。しかしながら、我々の体の中に存在するリンパ球の数を考慮すると、ある特定の物質を認識できるリンパ球は、今現在皆さんの体の中に1個しか存在しないと言っても過言ではありません。増殖能力の高い、悪玉の細菌が体に入るとします、まずは、マクロファージがこれに対処します。体に張巡らした地雷を想定してください。その後どの様にして1個のリンパ球が増殖する細菌に対処するかは、講義の中で説明します。たとえリンパ球が、あらゆる抗原に対処可能であっても、対処の方法に幾つかのパターンがあります。このパターンは、所謂、体質との関係しています。花粉（抗原）に対してアレルギー体質のヒトとそうでないヒトを考えてください。どちらのグループも花粉を免疫系が認識していますが、反応のパターンが異なると理解してください。このパターンを決める役割を果たし

ている物質に**サイトカイン**があります。サイトカインによって免疫反応の質や強度が調節されています。サイトカインの産生に以上が生じると、色々な不都合が出てきます。

2. 細胞外マトリックスとは？

「**細胞外マトリックス**」、皆さんには、聞きなれない言葉かもしれませんが、実は、日常的に接している可能性があります。肌の衰えを感じてコラーゲン入りの美容クリームを愛用している方がたくさんいるはず。肌のたるみを気にしている方もいるはず。これはコラーゲンなどの細胞外マトリックスが老化してくるからです。我々の体は、機能の異なる細胞が整然と組み合わさって臓器を作っています。細胞と細胞が直接接している場合もありますが、細胞が細胞外マトリックスに埋もれていることもあります。実にいろいろな機能をはたしています。皮膚の弾力性のみならず、健康な骨の維持にも大変重要です。年をとると骨がもろくなります。これが骨粗鬆症です。カルシウムやマグネシウムなどのミネラル分が強調されていますが、これらは骨の硬さには非常に重要ですが、硬くても脆くなってしまっは不都合です。弾力性つまり、骨の「**しなる力**」がちゃんとしていて健康な骨と言えるわけです。このしなやかさを担っているのが骨の中で含まれる細胞外マトリックスです。今回の講演では「**オステオポンチン**」について説明していきますが、これもコラーゲン同様細胞外マトリックスの一員です。しかも先程述べた、サイトカインとしての性質を有する不思議な物質です。

3. オステオポンチンは、マルチタレント！

コラーゲンに比べると健康な皆さんの体の中で、オステオポンチンが存在する場所は限られています。しかし、非常に重要な多くの機能を担っています。まずは、皆さんの尿の中に多量に含まれています。**尿路結石**という病気をしているとおもいます。石が体の外に出るときに非常に強い痛み発作を起こすことがあります。多くの場合、カルシウムからなる結石です。オステオポンチンが石の核になっていて、カルシウムを結合しています。正常な皆さんの尿中にオステオポンチンがあるのは、石を作らないように、カルシウムを結合して体外に排泄する役目をおっていると考えられています。皆さんの皮膚に**傷**がつくと、その部分でオステオポンチンの産生が高まります。最近がその場所で増えないようにリンパ球などの免疫細胞が集まってきます。これを呼び寄せる働きもしています。オステオポンチンが産生されないと、傷の治りがわるいことがわかっています。それと皆さんの殆んどが、お母さんの**母乳**で育ったと思います。母乳の中にはたくさんのオステオポンチンが存在しています。ここでも

重要な機能をしています、今回の話と直接関係しないので別の機会に説明することにします。

4 . 関節リウマチとオステオポンチンの関係

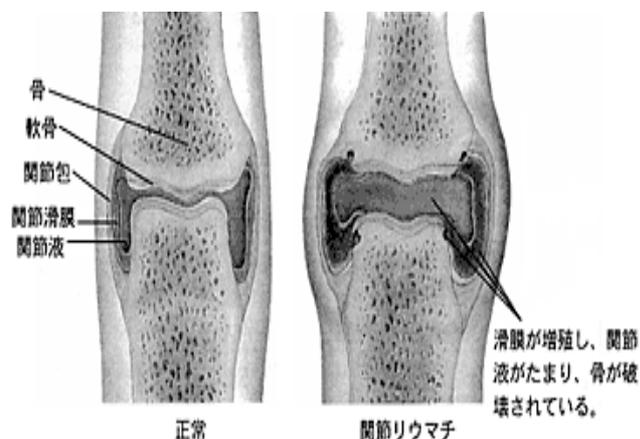


図1 関節の模式図

図1に示すように、正常の関節は、関節包という袋で包まれていて、直接骨と骨が接触しないように、表面が軟骨で覆われていますが、滑膜で産生された関節液が表面を潤しています。関節リウマチの軟骨や滑膜ではオステオポンチンが大量に作られています。このオステオポンチンは正常のオステオポンチンでなく、病巣でつくられた酵素によって切断されています。酵素によって切断されると、正常では表面には顔を出していないオステオポンチンに存在する悪玉部位が露出されるようになります(図2)。これが関節内に炎症を起こす悪の根源です。後で紹介するような関節の変形や破壊をおこし、人工関節に置換しなければ歩行もままならない状態になります。

5 . オステオポンチン中和抗体の開発

私たちは、オステオポンチンに対する中和抗体を開発しました。中和抗体とは、予防注射のことを思い出していただければ理解できると思います。インフルエンザなどの流行前にワクチンを打ちますが、これにより中和抗体が体内で産生され、インフルエンザに結合してウイルスの活動を抑制することができるわけです。オステオポンチンに対する抗体を幾つも作成しました。そのうち正常なオステオポンチンに結合する抗体、それと切断されて始めて表面に露出される悪玉部位にのみ結合する抗体を作成することに成功しました。

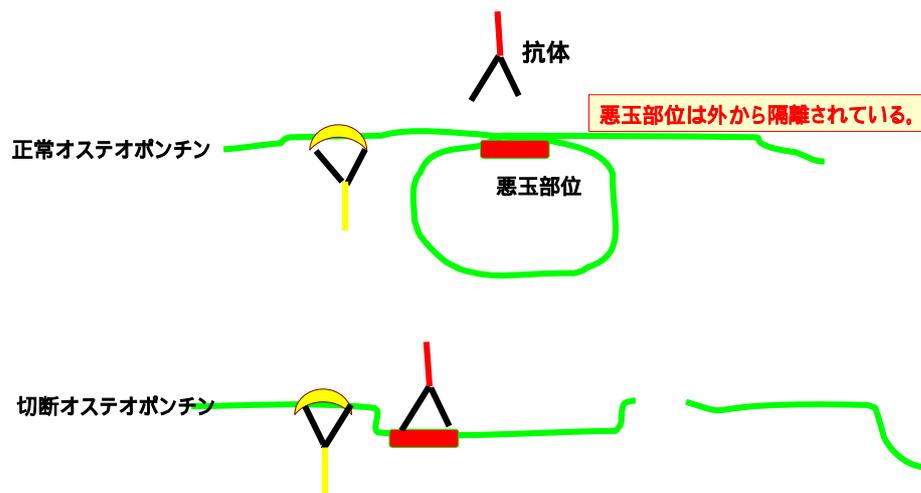


図2 切断によるオステオポンチンの悪玉部位の露出

この悪玉部位のみに結合する抗体は正常なヒトに注射してもオステオポンチンとは結合できませんので、副作用の心配はありません。この悪玉部位はせいぜいアミノ酸7つのきわめて微小なものです。サルを用いた関節炎の治療では、非常に良好な結果が得られています。実際に患者さんに使用できるようになるまでには、幾つかの山を越えなければいけません。その第一段階として、某製薬会社により、まもなくヨーロッパで第1相臨床試験（正常人への投与により安全性をチェック）を開始します。北海道大学遺伝子病制御研究所分子免疫分野では、多くの研究者が日夜を問わず、オステオポンチンに関する研究を行っており、オステオポンチンが、関節リウマチのみならず、色々な難治性炎症性疾患（クローン病、多発性硬化症、肝炎、ぶどう膜炎）や癌転移に関係している事が明らかになっています。

参考文献 今重之、上出利光。オステオポンチンを標的とした関節炎の治療。分子免疫、2巻、3号、2005年、東京、先端医学社。