

4. Molecular mimicry と自己免疫疾患

立石 晶子, 山本 一彦

本来、自己の抗原に対して応答しない(免疫学的寛容)という原則に基づき、免疫系は成り立っている。この免疫学的寛容に破綻をきたし、自己の抗原に反応し、さまざまな組織障害や代謝機能異常を引き起こすのが自己免疫疾患である。自己免疫疾患の発症のメカニズムは明らかにされていないが、一つの機序としてウイルスや細菌などの微生物感染による自己免疫反応の発現、さらには自己免疫疾患への進展の可能性が以前より想定されている。そのメカニズムとして微生物感染による組織障害が隔絶抗原の露出を引き起こし免疫系へ提示されるという機序や、スーパーアンチゲンによる自己反応性T細胞の活性化、また感染に伴う炎症性サイトカインによる自己反応性T細胞の活性化 (By-stander activation) などがあり、molecular mimicry (分子相同性) もその一つである^{1,2)}。(表1)

molecular mimicry とは、本来無関係である感染微生物抗原と宿主抗原の間に一次構造、あるいは高次構造の類似性が存在することをいう。これにより両者の間に免疫学的に交差反応が生じ、自己抗原に対して抗体が産生されたり、T細胞を介した免疫応答による自己組織の障害が生じ、自己免疫反応が生じると考えられる。一方でmolecular mimicry とは関係なく微生物感染では多くの場合、副刺激分子 (costimulatory molecular) の発現の増強やプロフェッショナル抗原提示細胞上の主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex: MHC) 発現の増強、また末梢からリンパ組織への樹状細胞のリクルートなどにより、T細胞活性は増強される。さらに実験的に組織にサイトカインを強制発現させることで微生物の感染なく自己免疫疾患を発症させることが可能であったり³⁾、微生物のmolecular mimicryによる特異的自己反応性T細胞の活性化の必要なく、慢性感染による組織障害や自己抗原の放出で自己免疫疾患を引き起こす^{4,5)}とも言われている。本稿では、自己免疫疾患におけるmolecular mimicryの関与について最近の知見を交えて概説する。

<molecular mimicry の概念>

molecular mimicry という概念は、Damian^{6,7)}により提唱

され、現在広く考えられている概念と異なり、当初は微生物の抗原決定基と宿主の抗原決定基の相同性により、微生物に対する免疫反応が強化されるのではないかという意味で用いられたようである。

molecular mimicry が自己免疫反応の引き金となり、自己免疫病変の原因となるという考え方は、古くはFujinamiとOldstoneの報告⁸⁾などがある。多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は、中枢神経抗原 (ミエリン塩基性蛋白 myelin basic protein: MBP やプロテオリピッド蛋白 proteolipid protein: PLP) に反応する自己免疫性T細胞の関与が知られている難治性神経疾患である。彼らは、コンピュ

東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科
(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)
Molecular mimicry and autoimmune disease
Shoko Tateishi, Kazuhiko Yamamoto
Department of Allergy and Rheumatology, Tokyo University of Medicine
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

表1 微生物感染による自己免疫疾患発症のメカニズム^{1,2)}

<ul style="list-style-type: none"> ・ Molecular mimicry ・ Non-specific inflammation <ul style="list-style-type: none"> Enhanced processing and presentation of autoantigens Activating autoreactive T-cells <ul style="list-style-type: none"> Superantigen production Pattern receptor stimulation Epitope spreading Bystander activation Adjuvant effect Activation of lymphocytes by lymphotropic viruses

ータ解析により, MBP と B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus:HBV) ポリメラーゼ蛋白質に高い相同性を見出し, また HBV ポリメラーゼの合成ペプチドによりウサギを免疫し, MBP と交差反応する抗体を得た. この実験により分子相同性による自己反応性の抗体産生が示され, ヒトの自己免疫疾患において, 自己反応性抗体と微生物蛋白質との交差反応性が検討されるようになった.

<molecular mimicry と自己免疫疾患>

これまでに多数の自己免疫疾患の発症や増悪に molecular mimicry の関与が推定されている. (表2)

○自己免疫性糖尿病

自己免疫性糖尿病(インスリン依存型糖尿病, insulin-dependent diabetes mellitus:IDDM) は, 免疫機序を介した膵臓β細胞の破壊により, 絶対的あるいは相対的インス

リンの欠乏を来たすことにより生ずるが, 臨床的ならびに疫学的にウイルスとの関係が示唆されている. 糖尿病患者の膵ランゲルハンス島でのウイルス特異的抗原の証明とβ細胞の破壊, 新規糖尿病患者のベア血清でのウイルス抗体価の上昇, 小児新規糖尿病患者でのコクサッキー B ウイルス (Coxsackie virus:Cox B) 特異的 IgM 抗体の高頻度の出現や急性発症の糖尿病患者からのウイルス分離と, これらの分離ウイルスがマウスに自己免疫性糖尿病を起こすといったいくつもの報告が知られている. また遺伝的素因も知られており, T 細胞に抗原提示する分子である MHC (ヒトでは HLA 分子) 領域のクラス II 抗原 DR と DQ がその発症と関連しているとされている⁹⁾.

図1にコクサッキーウイルスの複製に関係する P2-C 蛋白と膵β細胞に存在する glutamic acid decarboxylase (GAD65) のアミノ酸配列を示す. 両者には類似した配列が存在し, 動物実験により T 細胞が交差反応を示すことが証明されている¹⁰⁾. ヒトの自己免疫性糖尿病のモデルとして知られている Non-obese diabetic (NOD) mice は 4-6 週齢頃より膵臓にリンパ球が浸潤する膵島炎を生じ, 6-8 週齢で膵β細胞の破壊, 3-4 ヶ月頃には糖尿病が明らかになるという自然発症モデルマウスである⁹⁾. NOD マウスの自己免疫反応は初め GAD に対して反応し, その後インスリンのような他の抗原に対しても反応するようである. この NOD マウスを使った例において, コクサッキーウイルス P2-C や GAD65 と同様のシーケンスを含むコクサッキーウイルスペプチドにより免疫することで, T 細胞が GAD や同様のシーケンス部位に関連した GAD ペプチ

表2 molecular mimicry の関与が推定される自己免疫疾患

自己免疫疾患	自己抗原	微生物抗原	交差反応を起こす細胞
自己免疫性糖尿病	GAD65	Coxsackie virus B 4 Protein 2 C ⁹⁾ , CMV ²⁶⁾	T 細胞
	Protein tyrosine phosphatase IA-2	rotavirus, Dengue virus, CMV, measles, hepatitis C, canine distemper virus etc ⁹⁾	T 細胞
関節リウマチ	HLA-DRB 1	<i>E. coli</i> (dnaJ) EBV (gp110) ⁶⁾	T 細胞, B 細胞
強直性脊椎炎	HLA B27	Gram-negative bacteria (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>) ⁶⁾	T 細胞
多発性硬化症	Myelin basic protein	Multiple viruses ¹⁹⁾ Influenza virus, EBV, Adenovirus, HSV, Pseudomonas aeruginosa, HHV-6 ²⁷⁾ etc	T 細胞
自己免疫性ヘルペスウイルス角膜炎	Corneal antigen	HSV-1 UL 6 ¹⁾	T 細胞
原発性胆汁性肝硬変	Human PDC-E 2 a	<i>E. coli</i> . PDC-E 2 ²⁵⁾	T 細胞, B 細胞

GAD, glutamic acid decarboxylase ; HLA, human leukocyte antigen ; CMV, Cytomegalovirus ; *E. coli*, Escherichia coli ; EBV, Epstein Barr virus ; HSV, Herpes simplex virus ; HHV-6, human herpes virus type 6 ; PDC-E 2, the E 2 subunit of the pyruvate dehydrogenase complex

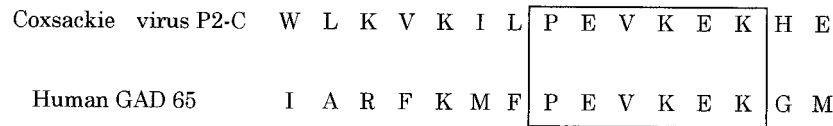


図1 コクサッキーウイルスとヒト GAD65のアミノ酸配列の相同性⁹⁾

ドに交差反応を示すことが報告されている¹⁰⁾。これに対して糖尿病患者より分離したコクサッキーウイルスの菌種を NOD マウスに感染させたところ、同様に感染させた他のマウス種で見られたような重度の膵破壊と膵炎を来したのが糖尿病発症に有意差はなく^{6,12)}、GAD65に対する抗体反応はウイルス感染および非感染マウスとも同様に認められなかったとする molecular mimicry の否定的な報告もある。Horwitz ら¹³⁾は MHC 感受性のマウスにコクサッキーウイルス感染させたところ糖尿病発症の有意差がなく、むしろトランスジェニックマウス (BDC2.5 mice, コクサッキーウイルスと交差反応を示さない他の膵自己抗原特異的 T 細胞レセプター: islet granule antigen を強制発現させたもの) に糖尿病を発症したことより、その発症には molecular mimicry より、むしろ bystander activation を主張している。Conrad ら¹⁴⁾は自己反応性 T 細胞の活性にスーパーアンチゲンの関与を考えている。また、他の報告¹⁵⁾では糖尿病発症に Th 1/Th 2 (T helper type 1/type 2 cell) バランスのサイトカインプロファイルの重要性に関して、Th 1 から Th 2 優位 (IFN- γ から IL-4, IL-10 や transforming growth factor- β) に変化させることで糖尿病発症が妨げられることが示されている。以上のように GAD65 とコクサッキーウイルス P2-C 蛋白との関連性を示している一方、molecular mimicry がヒトの自己免疫性糖尿病の原因という証明はなされていない。

○多発性硬化症

多発性硬化症 (Multiple sclerosis: MS) においても、患者血清での抗体や脳脊髄液からのウイルスの分離などから、その病因に多くのウイルスの関与が指摘されている。一方この自己免疫疾患の発症には遺伝的背景も重要であり^{1,16,17)}、MS では患者の一親等の家族では一般人口に比べて 20~40 倍も高く、二卵性双生児の concordance (双生児の一方が MS であった場合に他方が MS を発症する確率) が 4% であったのに対して、一卵性双生児の場合は 25~30% であることが知られている。その遺伝的素因として MHC 領域に存在する MHC クラス II 抗原 DR 2 と MS との関連が言われている¹⁸⁾。この MS の研究は動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental autoimmune encephalomyelitis: EAE) とともに発展した。EAE は、MS の自己抗原として知られている MBP や PLP に特異的なマウス由来の CD 4 陽性細胞を経静脈的に投与する

ことにより、MS と類似した脱髄性脳脊髄炎を発症するモデルである。実際、MS の患者では MBP に対する T 細胞の活性化やクローナルな増殖が明らかになっており、さらに MBP ペプチド/DR 2 複合体に反応する CD 4 + T 細胞が MS 患者の炎症性脱髄性病変より見つかった¹⁸⁾。

Wucherpfennig と Strominger は MS の患者から MBP に特異的なクローンを樹立し、ウイルス蛋白により活性化されることを報告した¹⁹⁾。しかし、Fujinami ら¹⁸⁾によると動物モデルで、PLP の cDNA をマウスに投与したところ EAE を示さず、その後完全フロイトアジュバント (complete Freund's adjuvant, CFA) のような非特異的免疫刺激を加えることにより EAE を発症したという。これは、一度自己免疫反応がプライミングされた動物において非特異的刺激により自己免疫疾患発症がなされるということを示している。これに対して Olson ら²⁰⁾は Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) variant を用いて molecular mimicry の関与を強調している。彼らは TMEV を SJL マウスに感染させることで、慢性的な CD 4 + T 細胞を介在とした脱髄性病変を引き起こすヒトの MS モデルマウスを使用して、PLP の molecular mimicry を含む病原性のない TMEV に疾患誘発が可能であったことを報告した。しかし、この報告は中枢神経系での複製が持続しているウイルスによる感染の結果であり、ウイルス感染に伴う非特異的炎症反応の関与を否定することは困難である。

○自己免疫性ヘルペス角膜炎

自己免疫性ヘルペス角膜炎 (herpetic stromal keratitis, HSK) は herpes simplex virus-type 1 (HSV-1) により引き起こされ、T 細胞依存性の角膜組織の破壊をきたす自己免疫疾患で、失明を起こす。動物モデルの遺伝的背景による疾患感受性の違いや HSV-1 の UL 6 (HSV 遺伝子産物である粒子蛋白質) と角膜抗原の分子相同性が見出され²¹⁾、HSV-UL 6 と交差反応を示し、角膜抗原とも交差反応を示すエピトープを IgG 2 a 分子上に同定された。Avery や Zhao らはマウスモデルにおいて、疾患感受性マウスに mimicking peptide を欠損した HSV-1 mutant では HSK 発症せず、ヌードマウスに UL-6 ペプチドと CFA で免疫された T 細胞を移入後、HSV を感染させると HSK が誘発できたことを報告した^{1,22)}。また、Panoutsakopoulou²³⁾らは UL-6 の 1 アミノ酸を変化させた HSV-mutant を用いて、疾患感受性のある C.AL-20 マウスに自然界ではあり

得ないほどの高濃度のウイルス暴露を除いては HSK を起こすことができないことを証明し, molecular mimicry の関与を支持している. 一方で BALB/c-RAG-2^{-/-} (T 細胞や B 細胞を含まないマウス) の C1-6 (角膜抗原を認識) T 細胞レセプター (T-cell receptor, TCR) トランスジェニックマウスや DO11.10 (卵白アルブミンを特異的に認識) TCR トランスジェニックマウスの HSV-1 感染後の HSK 発症の解析では, その発症は特異的 CD4 + 細胞の活性に依存しており, 自己反応性メモリー T 細胞が高濃度の動物に中程度の炎症刺激が加わることにより疾患を引き起こすことが可能であったなどから, 宿主の自己反応性 T 細胞の程度による炎症の影響を強調している. しかし, この HSK 発症に molecular mimicry の関与を疑問視する報告が発表された²⁴⁾. 実験的に HSV による眼球感染を起こしたマウスの T 細胞は UL-6 ペプチドにも IgG 2a ペプチドにも反応せず, UL-6 を強制発現させた組換えワクシニアウイルスで免疫されたマウスは, UL-6 に交差反応を示したものの IgG 2a 由来のペプチドと交差反応を示さず, HSK を発症しなかった. さらに OT 2 XRAG 1^{-/-} (卵白アルブミンを特異的に認識する T 細胞レセプターを強制発現したトランスジェニックマウス) は HSV 抗原を認識できる CD4 + T 細胞を作りだすことができないが, これらに HSV 感染させることにより HSK は誘発された. 彼らは自己免疫反応において, bystander activation のようなメカニズムを想定している.

<まとめ>

いくつかの自己免疫疾患の発症やその増悪に微生物感染が関与しているということは可能かもしれない. 多くの自己免疫疾患モデルやトランスジェニックマウスなどを用いた動物モデルが微生物感染による自己免疫疾患発症を証明している.

本来分化の過程で除去されてしまう自己反応性の T 細胞は, 正常人にさえ存在する. けれどもこれらは通常抗原刺激によっても反応しないアナジー (anergy) の状態あるいは非寛容無応答状態 (ignorant) にあると考えられている²⁾. しかし微生物感染をきっかけに組織障害が起こり自己の隔絶抗原が露出したり, また何らかの原因で自己抗原のプロセッシングが変化し通常では現れないペプチドが出現するなど, といった要因が加わることによりこれらの自己反応性 T 細胞に提示され活性化される可能性もある.

Panoutsakopoulou ら²³⁾が主張するように自己反応性 T 細胞がわずかである場合には, 自己免疫疾患発症の為に抗原特異的の刺激が必要であるが, 十分量の自己反応性 T 細胞がある場合には非特異的抗原刺激によっても疾患誘発が可能であるのかもしれない. すなわち自己免疫発症における微生物感染の関与としては, 単なる molecular mimicry

のみではなく非特異的なスーパーアンチゲンや bystander activation などの他の要素も関与しているのであろう. しかしこの特異的抗原刺激としての微生物抗原による molecular mimicry の仮説は未だ輝きを失っていない. GAD 65 に対する免疫反応を生じていた NOD マウスがやがて heat shock protein60 やインスリンに対する抗体を産生するようになったり⁹⁾, MBP で免疫した EAE マウスが経過とともに違うエピトープに対する抗体を産生するようになったりすることが知られている (epitope spreading). すなわち Molecular mimicry による 1 つの抗原認識が, epitope spreading などの機序によりさまざまな抗原に広がり, 実際の自己免疫疾患でみられるような複数のエピトープへの反応に移行する可能性が考えられている.

Baum²⁵⁾らは MHC/peptide の molecular mimicry の重要性を説いているが, 単なるアミノ酸配列のデータベース上の一致を自己免疫疾患における誘発性と関連づけることの危険性を指摘している. 実際, アミノ酸配列のデータベースの拡大に伴い複数のタンパク質分子間に偶然のアミノ酸配列の一致を見る例は多数存在する. これら全ての類似に免疫学的に意味のある訳ではなく, そのペプチドの作り出すエピトープ構造が実際に抗原認識され, 自己免疫疾患に関与するかを検討する必要がある.

molecular mimicry による自己免疫反応性 T 細胞の活性化を強く支持する報告は数多くなされているものの, ヒトの自己免疫疾患においては完全に証明されていないのが現状である. 本稿では一部の自己免疫疾患についてしか触れることができなかったが, 多数の精力的な仕事は現在も積み重ねられている. 今後もこの分野においてさらに多くの解析がなされ自己免疫疾患の病因の解明と, さらなる治療法の開発につながることを期待される.

文 献

- 1) Wucherpfennig KW. : Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest.* 2001 Oct ; **108**(8) : 1097-1104
- 2) Rouse BT, Deshpande S. : Viruses and autoimmunity : an affair but not a marriage contract. *Rev Med Virol.* 2002 Mar-Apr ; **12**(2) : 107-113.
- 3) Bachmann MF, Kopf M. : On the role of the innate immunity in autoimmune disease. *J Exp Med.* 2001 Jun 18 ; **193**(12) : F47-50.
- 4) Vanderlugt CJ, Miller SD. : Epitope spreading. *Curr Opin Immunol.* 1996 Dec ; **8**(6) : 831-836.
- 5) Goverman J, Woods A, Larson L, Weiner LP, Hood L, Zaller DM. : Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity. *Cell.* 1993 Feb 26 ; **72**(4) : 551-560.
- 6) Rose NR, Mackay IR. : Molecular mimicry : a critical look at exemplary instances in human diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2000 Apr ; **57**(4) : 542-551.
- 7) Damian RT. : Molecular mimicry : antigen sharing

- by parasite and host and its consequences. *Am. Nat.* 1964. **98** : 129-149.
- 8) Fujinami RS, Oldstone MB : Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus : mechanism for autoimmunity. *Science*. 1985 Nov 29 ; **230**(4729) : 1043-1045
 - 9) Kukreja A, Maclaren NK. : Current cases in which epitope mimicry is considered as a component cause of autoimmune disease : immune-mediated (type 1) diabetes. *Cell Mol Life Sci.* 2000 Apr ; **57**(4) : 534-541
 - 10) Tian J, Lehmann PV, Kaufman DL. : T cell cross-reactivity between coxsackievirus and glutamate decarboxylase is associated with a murine diabetes susceptibility allele. *J Exp Med.* 1994 Nov 1 ; **180**(5) : 1979-1984
 - 11) Schloot NC, Roep BO, Wegmann DR, Yu L, Wang TB, Eisenbarth GS : T-cell reactivity to GAD65 peptide sequences shared with coxsackie virus protein in recent-onset IDDM, post-onset IDDM patients and control subjects. *Diabetologia.* 1997 Mar ; **40**(3) : 332-338.
 - 12) Szopa TM, Titchener PA, Portwood ND, Taylor KW. : Diabetes mellitus due to viruses—some recent developments. *Diabetologia.* 1993 Aug ; **36**(8) : 687-695.
 - 13) Horwitz MS, Bradley LM, Harbertson J, Krahl T, Lee J, Sarvetnick N. : Diabetes induced by Coxsackie virus : initiation by bystander damage and not molecular mimicry. *Nat Med.* 1998 Jul ; **4** (7) : 781-785
 - 14) Conrad B, Weissmahr RN, Boni J, Arcari R, Schupbach J, Mach B. : A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmune gene in type I diabetes. *Cell.* 1997 Jul 25 ; **90**(2) : 303-313.
 - 15) von Herrath MG, Oldstone MB. : Virus-induced autoimmune disease. *Curr Opin Immunol.* 1996 Dec ; **8** (6) : 878-885.
 - 16) Wekerle H. : The viral triggering of autoimmune disease. *Nat Med.* 1998 Jul ; **4** (7) : 770-771.
 - 17) Merriman TR, Todd JA. : Genetics of autoimmune disease. *Curr Opin Immunol.* 1995 Dec ; **7** (6) : 786-792.
 - 18) Whitton JL, Fujinami RS. : Viruses as triggers of autoimmunity : facts and fantasies. *Curr Opin Microbiol.* 1999 Aug ; **2** (4) : 392-397.
 - 19) Wucherpfennig KW, Strominger JL. : Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity : viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell.* 1995 Mar 10 ; **80**(5) : 695-705.
 - 20) Olson JK, Croxford JL, Calenoff MA, Dal Canto MC, Miller SD. : A virus-induced molecular mimicry model of multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2001 Jul ; **108**(2) : 311-318.
 - 21) Avery AC, Zhao ZS, Rodriguez A, Bikoff EK, Soheilian M, Foster CS, Cantor H. : Resistance to herpes stromal keratitis conferred by an IgG 2 a-derived peptide. *Nature.* 1995 Aug 3 ; **376**(6539) : 431-434.
 - 22) Zhao ZS, Granucci F, Yeh L, Schaffer PA, Cantor H. : Molecular mimicry by herpes simplex virus-type 1 : autoimmune disease after viral infection. *Science.* 1998 Feb 27 ; **279**(5355) : 1344-1347.
 - 23) Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Huster KM, Jansson M, Granucci F, Shim DJ, Wucherpfennig KW, Cantor H. : Analysis of the relationship between viral infection and autoimmune disease. *Immunity.* 2001 Jul ; **15**(1) : 137-147.
 - 24) Deshpande SP, Lee S, Zheng M, Song B, Knipe D, Kapp JA, Rouse BT. : Herpes simplex virus-induced keratitis : evaluation of the role of molecular mimicry in lesion pathogenesis. *J Virol.* 2001 Apr ; **75**(7) : 3077-3088.
 - 25) Baum H, Davies H, Peakman M. : Molecular mimicry in the MHC : hidden clues to autoimmunity ? *Immunol Today.* 1996 Feb ; **17**(2) : 64-70.
 - 26) Pak CY, Eun HM, McArthur RG, Yoon JW. : Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet.* 1988 Jul 2 ; **2** (8601) : 1-4.
 - 27) Soldan SS, Berti R, Salem N, Secchiero P, Flamand L, Calabresi PA, Brennan MB, Maloni HW, McFarland HF, Lin HC, Patnaik M, Jacobson S. : Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis : increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nat Med.* 1997 Dec ; **3** (12) : 1394-1397.