

脊椎関節炎への MALT（粘膜関連リンパ組織）の
関与に関する文献的考察

長 嶺 隆 二 川 崎 展 陳 維 嘉 勝 呂 徹

脊椎関節炎への MALT (粘膜関連リンパ組織) の 関与に関する文献的考察

長嶺隆二¹⁾ 川崎 展²⁾ 陳 維嘉¹⁾ 勝呂 徹³⁾

1) 福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター
2) 産業医科大学整形外科
3) リウマチ治療研究所

要 旨 【目的】脊椎関節炎 (SpA) において、病変が発生する全ての器官に共通に存在する組織があると仮説を立て、文献的に検索を行った。

【対象と方法】付着部・眼・腸・皮膚・陰部において共通に認められる組織を文献的に探索した。

【結果】全ての部位で共通に認められる組織はリンパ組織であった。付着部以外では粘膜が全て存在する。粘膜関連リンパ組織 (MALT) は、肺 (BALT), 腸 (GALT), 皮膚 (SALT) や、眼・陰部などの粘膜に共通に存在し、通常は分泌型 IgA を産生するための独自の粘膜免疫機構の役割を担っている。MALT にも CD8 陽性細胞は存在し、抗原提示には樹状細胞が主となる。付着部においても滑液包、滑膜が存在する事が報告されている。従って、SpA の症状が起こる身体の各部位において、リンパ組織が存在する可能性がある。

【結論】SpA において、各病変部位には MALT を主とするリンパ組織が存在する。

緒 言

脊椎関節炎 (Spondyloarthritis; SpA) では、付着部炎や関節炎に加え、身体の各部位に多彩な症状を呈する¹⁾²⁾。なぜ、このように多くの異なった器官で病変が発生するかは依然不明である。我々は病変が発生する全ての器官に共通に存在する組織があると仮説を立て、文献的に検索を行った。次にその組織が SpA の病態を説明出来るか考察を加えた。

対 象 と 方 法

付着部・眼・腸・皮膚・陰部および肺の構造において共通に認められる組織で、さらに、脊椎関節炎の病態で一般的に認められる MHC class I と関連がある

組織を文献的に探索した。まず、注目したのが付着部の構造である。付着部の詳細な構造は既に多くの報告で明らかになっている^{3)~5)}。付着部は単に腱や靭帯が骨に結合しているわけではなく、線維軟骨や滑膜、滑液包が存在する (図 1)。滑膜や滑液包では炎症や感染によりリンパ組織が形成され、乾癬性関節炎においても、滑膜でのリンパ組織新生が報告されている⁶⁾。本研究では、上述した SpA で罹患される各器官にリンパ組織が存在するか文献的に検索した。

検索方法は単純に PubMed などにて、“lymphoid tissue + eye” などと入力する方法を用いた。

結 果

PubMed に、“lymphoid tissue + eye” と入力す

Key Words : Spondyloarthritis, mucosa, lymphoid tissue, dendric cell, enthesopathy

リプリント請求先：☎816-0864 福岡県春日市須玖北 4-5

福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター 長嶺隆二

ると最初に出る論文⁷⁾で, MALT (mucosa-associated lymphoid tissue: 粘膜関連リンパ組織) が論点となっていた。その後, MALT に関して検索を行った。MALT は, 肺 (bronchus-associated lymphoid tissue; BALT)⁸⁾, 腸 (gut-associated lymphoid tissue; GALT)⁹⁾, 皮膚 (skin-associated lymphoid tissue; SALT)¹⁰⁾ や, 眼・陰部などの粘膜に共通に存在し, 通常は分泌型 IgA を産生するための独自の粘膜免疫機構の役割を担っている。MALT にも CD8 陽性細胞は存在し, 抗原提示には樹状細胞が主となる。



図1 付着部の基本的な構造
文献5より, 一部改変した。

以上の結果より, 肺・腸・皮膚・眼・陰部など, SpA の症状が起こる身体の各器官において, リンパ組織が存在する。

考 察

SpA において罹患される各器官においてリンパ組織が存在する事は証明できたと考える。次に, MALT の役割と, SpA の病態への関与に関して考察を加えてみた。逆に言うと, SpA の病態の仮説になると考える。

まず, リンパ球の動態については以前より“リンパ球再循環”という現象が知られている(図2)¹¹⁾。血液中の循環リンパ球は高内皮細静脈(HEV)を介してリンパ節やパイエル板に移住する(リンパ球ホーミング)。リンパ球は胸管を経て再び血液系に戻り, 血液系と二次リンパ組織の間を繰り返し循環する。また, 樹状細胞は抗原を取り込むとリンパ管に入り, 最寄りのリンパ節に移動する。この樹状細胞は組織特異的であり, リンパ節においてT細胞へ遊走特性の刷り込み(imprinting)を行い, T細胞は標的組織へホーミングしていく。MALT は全身に存在するが, SpA における各疾患では発症する器官が異なる。樹状細胞の組織特異性は発症部位を決定する要素となると考えられる。

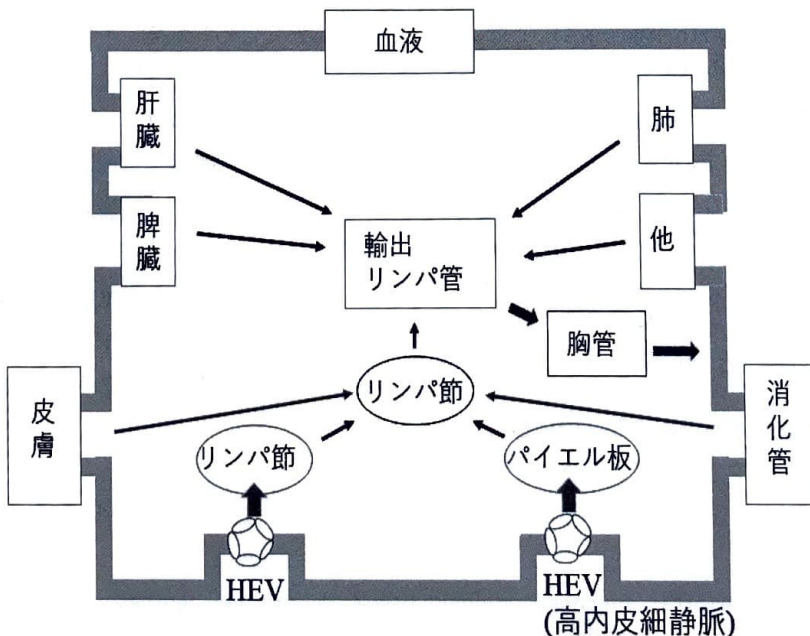


図2 リンパ球再循環の概念
T細胞は血液系と二次リンパ組織の間を繰り返し循環する。

上述したパイエル板は GALT を形成するなど、MALT は各器官において、粘膜免疫の中樞をなす。パイエル板は M 細胞を有する濾胞被蓋上皮細胞、その下層の樹状細胞領域およびリンパ濾胞にて形成される。いわゆる（異所性）リンパ濾胞の構造を持ち、傍濾胞領域には T 細胞、濾胞領域には B 細胞が存在し、胚中心も存在する。消化器管の抗原は M 細胞にて取り込まれ、樹状細胞によって、T 細胞・B 細胞へ提示される。その後、B 細胞は分泌型 IgA 抗体産生細胞となり、粘膜へ移動、IgA を分泌する。また、粘膜には T 細胞も分布しており、共通粘膜免疫機構（common mucosal immune system）としての働きを行う。一部の T 細胞は、粘膜免疫循環帰巢経路と呼ばれる機序にて帰巢（ホーミング）を行い、他の MALT へと移動していく（図 3）^{12)~14)}。肺の BALT、皮膚の SALT においても同様にして、T 細胞が帰巢して、他の器官への移動していく。

重要な点は MALT では抗原によって、MHC class I と class II の両方の免疫経路が起こる事である。IgA 産生細胞は MHC class II による産物であるため、仮に抗原がシトルリン化タンパクであれば RA

の発病にも関与する可能性がある。例えば、リウマチ関連呼吸器病変は以前より知られており¹⁵⁾、RA 症例の 10% は関節症状が現れる前から肺病変が先行して現れるとされる。BALT は健康人では存在しないと報告され、なんらかの感染状態などにより形成される。基本的な構造は GALT と同じであり（図 4）、抗原特異的な IgA 抗体産生細胞を産生させる働きがあるが、異所性リンパ濾胞となるため、シトルリン化タンパクが存在すれば、RA 発病の全ての要素が BALT にも存在する事となる。一方で、ある種類の抗原によっては class I の免疫応答により SpA が発症すると考えられる（図 5）¹⁶⁾。

粘膜免疫という概念も RA や SpA では重要である。粘膜は 2 つの働きを持つ。まず、ムチンを主とした粘液を産生する働きがあり、分子量の大きなタンパクを含むムチン産生のために血管が豊富である。したがってシトルリン化タンパクも粘膜に存在する可能性がある。また、粘膜は多くのウイルスや細菌の侵入口であるために IgA 産生細胞や細胞障害性 T 細胞など免疫細胞が多く存在する。したがって、共通粘膜免疫機構でも、抗原によって、class I や class II を介した様々

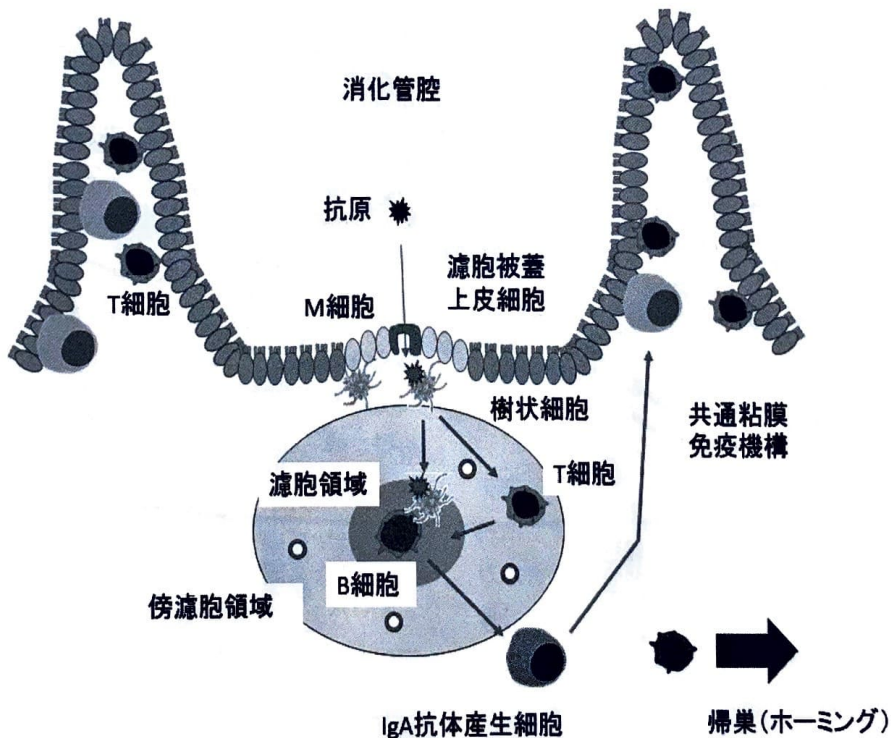


図 3 GALT の構造
異所性リンパ濾胞の構造を持つ。一部の T 細胞はホーミングする。

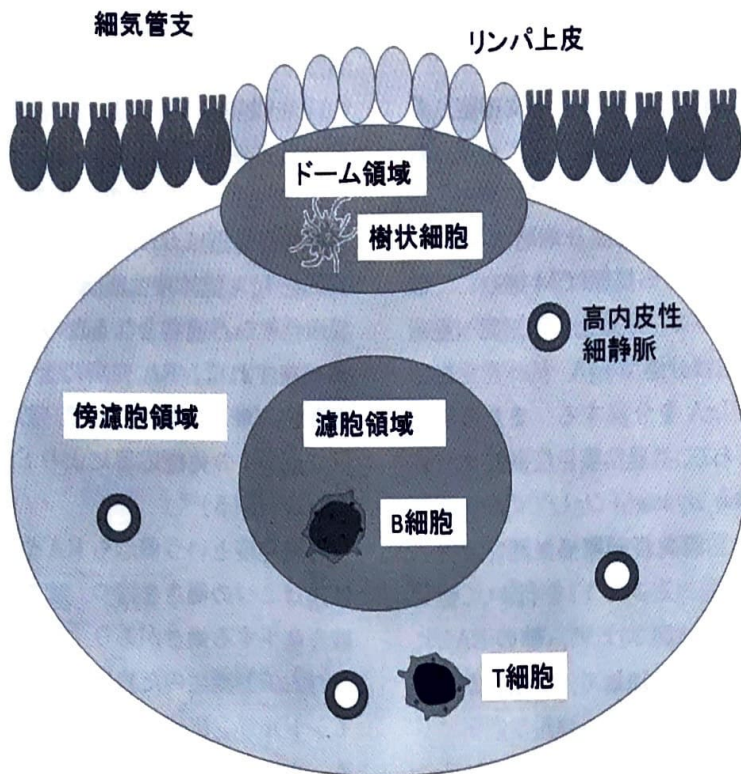


図4 BALTの構造
基本的構造はGALTと同じであり、異所性リンパ濾胞の構造を持つ。

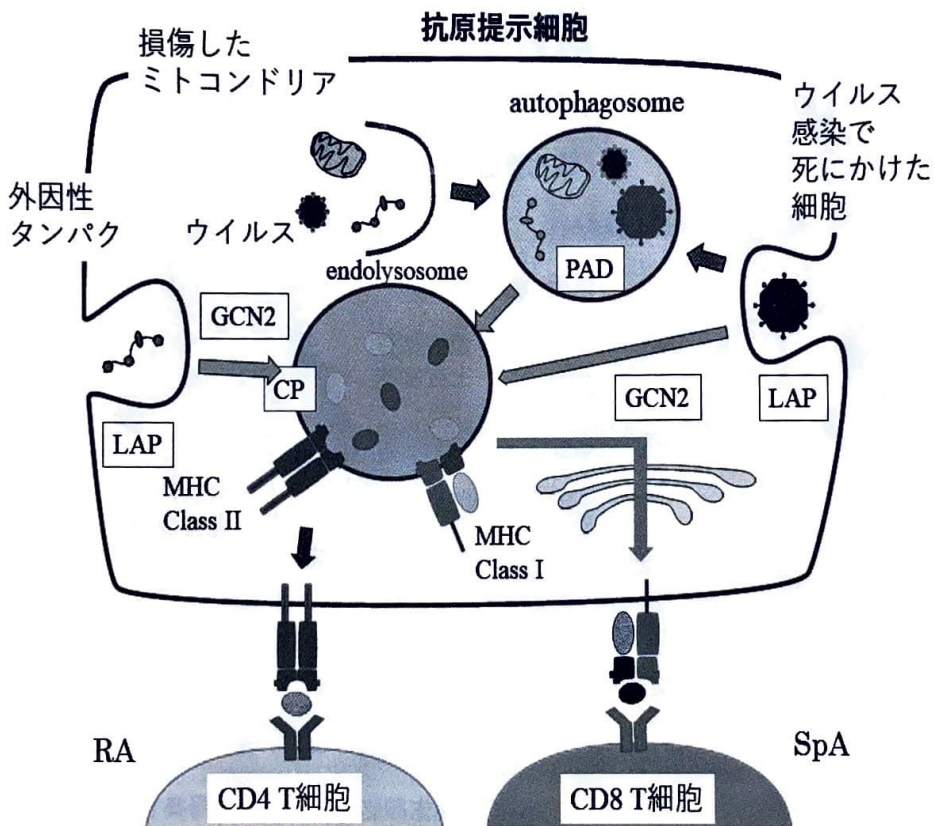


図5 抗原の違いによる、class Iとclass IIへの経路
文献16より、一部改変した。

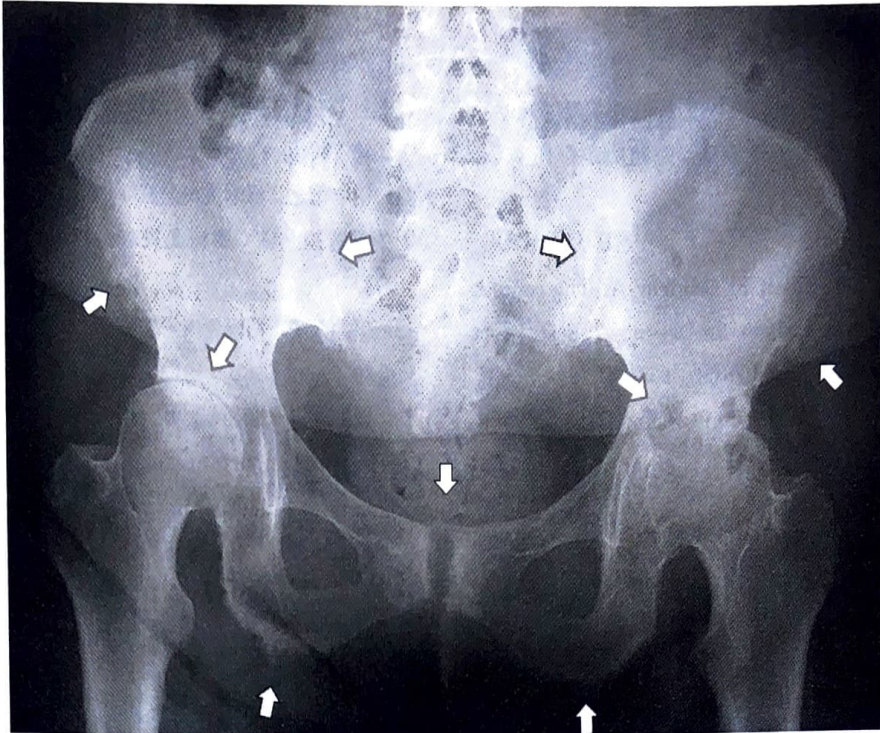


図6 乾癬性関節炎症例の骨盤レントゲン
 著明な股関節破壊、骨増殖と骨びらんの混在した像を呈する。

な病態が起こる可能性があると考えられる。提示される抗原の種類により RA でも SpA でも粘膜で病変を起こす可能性があると考えられる。

SpA に起こる最も重要なポイントのひとつが附着部炎の発症の機序である。上述した如く附着部にも滑膜が存在し、リンパ組織が形成されると、ホーミングしてきた各種免疫細胞が附着部に移住する場所を提供する事となる。他の要因として、SpA では自然免疫の関与も示唆されている¹⁷⁾。その主要因が附着部でのマイクロダメージである¹⁷⁾。アキレス腱附着部炎は整形外科領域で日常的にみられる疾患であり、腱や靭帯は、日々、頻繁にストレスがかかるため、マイクロダメージは頻繁に起こっていると考えられる。腱に損傷が起こった場合、その修復には、炎症期・増殖期・瘢痕組織化と3つの過程が存在する。炎症期には、血管透過性が上昇し、マクロファージなどの浸潤が起こる。したがって、活性化したリンパ組織に附着部のマイクロダメージが重なるため、附着部炎の病態として説明がつくと考える。

上述した如く、粘膜には粘液産生と免疫機構としての働きを持つが、関節内の滑膜も同様に関節液産生と

免疫機構としての働きを持つ。関節軟骨には血管がなく、関節液から糖たんぱく質などの栄養分の補給を受ける。したがって、滑膜は、関節液の主成分である高分子ヒアルロン酸と糖たんぱく質などを産生させるために血管が豊富に存在する。また、血管の乏しい関節腔に感染がおり関節炎が発症すると非常に難治性となるため、滑膜は免疫機構としての重要な役割を持つ。したがって、滑膜ではシトルリン化タンパクの沈着も起こり¹⁸⁾、RA 発病の舞台となる一方、SpA においても、二次性に炎症を起こし、著明な関節破壊を引き起こしていく(図6)¹⁹⁾。

以上、MALT、粘膜免疫機構、粘膜免疫循環帰巢経路と、SpA における症状との関連の可能性について述べてきたが、最も重要な点は、異所性のリンパ組織がT細胞を帰巢させる事により、慢性炎症の病態に大きく関わる事である⁶⁾。また、各分野においては新しい学説は全くなく、本論文はこれまでの知見を結び付けただけである。特に消化管とSpAの関連に関しては数多くの研究および報告がなされてきている⁹⁾¹²⁾。今後、SpA や RA に関与する様々な分野と共同で研究を行う事が必要であると考えられる。

結 論

SpA において, 多彩な部位にて病変が発症するが, 各部位には MALT を主とするリンパ組織が存在する。

参 考 文 献

- 1) Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28(5) : 663–672.
- 2) van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(2) : 110–118.
- 3) Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New insights into pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(2) : 312–322.
- 4) Shaw HM, Vázquez OT, McGonagle D, et al. Development of the human Achilles tendon enthesis organ. *J Anat* 2008; 213(6) : 718–724.
- 5) McGonagle DG, Helliwell P, Veale D. Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatology* 2012; 225(2) : 100–109.
- 6) Celis R, Planell N, Fernández-Sueiro JL. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(2) : R93.
- 7) Nagatake T, Fukuyama S, Sato S, et al. Central Role of Core Binding Factor $\beta 2$ in Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Organogenesis in Mouse. *PLoS One* 2015; 10(5) : e0127460.
- 8) 佐藤篤彦. BALT (bronchus-associated lymphoid tissue) の基礎的, 臨床的展望 (総説). *日本呼吸器学会雑誌* 2000; 38(1) : 3–11.
- 9) Ohno H. Intestinal M cells. *J Biochem* 2016; 159(2) : 151–160.
- 10) 小野さち子. 【樹状細胞とマクロファージ】皮膚免疫における樹状細胞・マクロファージの役割 (総説/特集) *2016; 39(5) : 448–454.*
- 11) 田中稔之, 梅本英司, 宮坂昌之. リンパ球の動態制御と免疫監視. *日本臨床免疫学会誌* 2006; 29(6) : 359–371.
- 12) 保井久子. 粘膜免疫・粘膜ワクチン. *日本食品科学工学会誌* 2009; 56(3) : 191–192.
- 13) Date Y, Ebisawa M, Fukuda S, et al. NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system. *Int Immunol* 2017; 29(10) : 471–478.
- 14) 佐藤篤彦, 須田隆文. 【免疫学からみた呼吸器疾患】気道の粘膜免疫. *Molecular Medicine* 2002; 39(12) : 1358–1367.
- 15) Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24(4) : 242–254.
- 16) Cadwell K. Crosstalk between autophagy and inflammatory signalling pathways: balancing defence and homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(11) : 661–675.
- 17) McGonagle D, Ash Z, Dickie L. et al. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 : Suppl 1 : i71–76.
- 18) Amara K, Steen J, Murray F. et al. Monoclonal IgG antibodies generated from joint-derived B cells of RA patients have a strong bias toward citrullinated autoantigen recognition. *J Exp Med* 2013; 210(3) : 445–455.
- 19) McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998; 352(9134) : 1137–1140.