

サルコイドーシスと私一類上皮細胞を再考しよう

大分医科大学名誉教授 津田富康

私と学会活動

現役時代を振り返ってみると、サルコイドーシスに初めて出会ったのは、1964（昭和40）年頃です。当時私は熊本大学医学部医学研究科に在籍している頃でした。博士論文を作成中で自己白血球皮内テスト（博士論文）を各疾患で行っていました。後にこの反応の主成分がリンパ球であることがわかってきましたので、リンパ球、特にTリンパ球を純粹に分離しようと格闘中でした。このような状況のなかで使用した症例の中には、5例のサルコイドーシス患者がいましたが、これが最初のサ症との出会いでした。全例サ症症例は皮内テストが陰性を示しており、使用した肺癌症例では進行癌（Ⅳ期）は全例陰性でした。このような研究のなかで免疫学の一面に触れ、強烈な印象を受けました。しかし、サ症に興味をもったのはその後5年以上後のことではないかと考えています。学位を取得後2年目（1972年）に、米国Johns Hopkins大学のDannenbergh AM教授のもとで2年間結核の肉芽腫形成機序の病理組織学的手法を使って研究する機会を得ましたが、この2年間の後半で、ボルチモアにあるAmy HospitalのSternberger LA教授（酵素抗体法を考案し組織化学的に各種の内分泌細胞の顆粒を染色、電子顕微鏡での観察などこれら研究では当時は第一人者）の研究室に通い、初めて抗体を使った組織化学の研究に出会い、その技法を会得しました。帰国後、サ症学会主催の国際シンポジウム（1979年、奈良）に出席した際に、アジュバント肉芽腫の作成を知り、まもなく大分医科大学の創設（1978年）に参加し大分に赴任しましたが、附属病院もない時期でしたので、患者を使つての研究もできず、唯一可能な研究が動物実験でした。そこで、アジュバント肺肉芽腫を材料に肉芽腫性疾患のモデル実験を始めたのがサ症研究に再挑戦する機会となりました。思えば長い道のりを得てサ症に再会（5年後）したものです。私はサ症研究をしたというよりは、肉芽腫性疾患の免疫学的魅力に魅了されたのだと思っています。特にTリンパ球のその後の研究は目覚ましいものがあり、多くの病態に関与し重要な役割を担っていることが明らかになっています。初めて自己白血球皮内テストに挑戦し、リンパ球の純粹分離に挑んでいた若いころが懐かしく蘇ってきます。

また、国立療養所南福岡病院の長野準先生が1986（昭和61）年4月に福岡で第26回日本呼吸器学会総会（当時は日本胸部疾患学会）を主催されたとき、初めてサ症肉芽腫の免疫組織化学染色で、その病態を解析して発表したのが帰国後の大きな仕事になりました。当時は欧米の学会誌にサ

症肉芽腫は遅延型アレルギー（4型）で、多くのTリンパ球の浸潤があること、類上皮細胞肉芽腫内にはCD11⁺CD4⁺effector T細胞が多く浸潤しており、類上皮細胞肉芽腫外側周辺部に浸潤したT細胞の多くがCD11⁺CD8⁺のcytotoxic T細胞であることが報告されていました。私もmonoclonal抗体を使用して組織化学的に染色してみましたと同様の結果を得ました。これを長野先生が主催された第26回日本胸部疾患学会総会で発表したわけです。その後免疫関連の各種細胞マーカー（細胞接着因子、サイトカイン、細胞成長因子などいろいろな病態関連因子）を染色することで、サ症肉芽腫という病理組織内の小宇宙の病態生理を解き明かそうとしました。そのうち京都で泉孝英教授（京都大学医学部）主催のWASOG京都集会が行われた際に、これまでの研究成果が泉先生の目にとまり、京都での研究発表の機会を得ました。その際にこの学会に出席された多くの諸外国の先生方にお褒めの言葉をいただきました。このとき、サ症病変の組織化学的手法を使った私どもの研究は欧米と遜色ない程度になったことを自覚しました。これらの免疫組織化学を使った研究の成果はKita S, Tsuda T, et al. Intern Med 1995; 34(9): 847-55にまとめて報告しました。

私にとつてもう1つサ症に関連した思い出があります。それは、日本サルコイドーシス学会の創設期以来のサ症診断ガイドライン（1989年の厚生省特定疾患肉芽腫性疾患調査研究班；班長田村昌士）を改定するガイドライン改訂委員会がサ症学会と日本呼吸器学会の共同作業として発足し、そのお世話をするため委員会の委員長に任命されたことです。今まで使用されてきたサ症ガイドラインを改定することは慣れ親しんできた人々と、新しい会員の間に多くの軋轢がありました。またサ症は臓器多様性のある疾患です。各学会（呼吸器学会、皮膚科学会、眼科学会、心臓病学会、神経学会）からご意見も聞く必要があり、これらを調整しつつ2年間を要して2006（平成18）年に「サルコイドーシスの診断基準と診療の手引き-2006」として完成しました。またサ症の治療ガイドラインも同委員会が継続して作ることになりその概略を2003年に呼吸器学会雑誌で「サルコイドーシス治療に関する見解—2003」¹⁾として報告しました。また、福岡で行われた2003（平成15）年の第43回日本呼吸器学会総会（会長：原信之教授）で報告しました。最終のまとめの段階で委員長を交代して厚生労働省の難病疾患事前・事後評価委員会の委員になり評価委員が厚労省関連の難病対策関連研究会で重任することは好ま

しくないため委員長を交代しました。今使用されている治療ガイドラインは同サ症治療ガイドライン委員会が作成したものです。以上の2つのガイドラインは「サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患」(克誠堂出版, 監修: 安藤正幸, 四元秀毅, 2006年)に記載されています。しかし、現在使用されているサルコイドーシス診断基準やサルコイドーシス治療ガイドラインは、その後に再改定されたものではないかと想像しています。これらの両委員会で私と共にご苦労された多くの諸先生方に、この機会を利用して心よりお礼を申し上げます。また、これまでのサ症の歴史的背景は日本内科学会創立100年に当たって発行された日本内科学会雑誌(特集号)に三上理一郎先生と共著で記載されていますのでご覧ください。

類上皮細胞とは何か

次に無責任な私のサルコイドーシスに関する考え方を吐露しまして締めくくりしたいと思います。私がサ症に関わるようになったときから現在でも、サ症は相変わらず原因不明の難治性疾患として理解されております。唯一、日本では、1972年に発足した難病の発症機構・文部省特定疾患研究難病班の文部省サルコイドーシス班プロジェクトチーム(班長: 本間日臣)の1981年報告に始まり、現在東京医科歯科大学人体病理学教室の江石義信教授の強力なアクネ菌原因説はありますが、いまだに定説ではない状態です。強力な治療法の開発は原因不明では困難が想像されます。私が研究していた当時はサ症肉芽腫と結核の肉芽腫を明確には区別できませんでした。その違いは、サ症肉芽腫が中心壊死を起こし難いことぐらいでした。しかし、よく観察しますとサ症の肉芽腫の配列は結核などの炎症性肉芽腫とは異なり、一定の配列に規則性があるように思われますが私だけの感想かもしれません。また、三上先生グループが示されたようにサ症肉芽腫はリンパ管や血管と密に関連したところに出現すること、結核菌の場合は好气的環境を好むため、肉芽腫の形成は肺実質を中心に起こしてきます。一般に肉芽腫と言われる病理学的特徴は類上皮細胞肉芽腫形成を指し、各種の炎症の際に治療と共に出現する肉芽とは区別されています。では類上皮細胞とはどのような細胞かといえば現在でも諸説あるのではないのでしょうか。単核球由来のマクロファージからできるという説が1つですが、マクロファージも最近ではM1, M2, M3があることが報告されています。ではどのサブセット由来なのかといえば不明です。Dannenberg教授のところではチミン付加ウサギでBCG肉芽腫形成実験をした際にわかったことは血中単核球由来であることは明確ですが、今考えるとマクロファージだったのか、マクロファージならどのサブタイプだったか、など疑問はつきません。一方、もう1つの説は樹状細胞説(DC)ですが、これもDC1細胞(resident DC)なのかDC2細胞(plasmacytic DC)なのかと考えますと興味は尽きません。しかし、マクロファージとDCの違いは貪食能と抗原提示の能力の差ではないかと考えます。細菌の貪食に始まる反応ならマクロファージが

主役であり、抗原提示が主な目的ならDCが主役ではないかと考えられます。もう1つの候補は、それ以外の細胞です。その候補の1つが血管やリンパ管の内皮細胞です。すでに三上先生グループが報告されているようにサ症肉芽腫はリンパ管や血管に非常に親和性のある肉芽腫です。私が肺生検で得た肺サ症肉芽腫を詳細に検討した際に気づいたことは、血管や気管支の外周部位に初発し、その後血管壁、気管支壁に癌の浸潤のように侵入していく像が随所に認められたものです。また血管内にも認められました。このような現象は決して肺結核では認められません。一方これから述べる貴重な症例はメラノーマの治療としてBCGの血管内投与が行われた症例です。注射後一時的に粟粒結核が発生したため肺生検が行われた症例の肺組織の標本を見た経験があります。その際の肉芽腫は肺胞隔壁の毛細血管周囲に初発しますが、肉芽腫がすべて肺胞腔へと増大していき、血管・気管支には無縁でした。この様子を観察するにつけ、サ症肉芽腫はリンパ管や血管と切っても切れない因果関係を持って出現していることがわかりました。これに関連して以前私の医局員が電顕的にサ症肉芽腫を検討した際に類上皮細胞間がデスマゾーム様構造で結合していることがわかりました。またサ症に特異的なリンパ節のsinusoid hyperplasiaの上皮細胞がFactor 8(血管内皮のマーカー)を陽性に示す結果も得られています。以前にJames EMが電顕的観察で類上皮細胞はT細胞由来ではないかと報告(James EM, et al. Thorax 1974; 29: 115-20)したことがありますが、その根拠とした理由は細胞が豊富な分泌顆粒を多く持っているからとのことでした。これらを総括して想像しますとサ症類上皮細胞はファゴゾームというよりは何かわかりませんが分泌顆粒を豊富に持った細胞であることが想像されます。この像はリンパ管内皮や血管内皮由来の細胞である可能性を示唆した所見ともとることができます。サ症類上皮細胞を誘導する原因が不明の現在、仮に原因をXと仮定して推論しますとLympho-angio-epithelial granuloma induced by Xと総称するような疾患が考えられます。そう考えると、類上皮細胞がACEを産生する細胞であることも何か意味があるのかも知れません。また、ICAMやLFA-1aなどの接着因子が陽性であることもうなずけますし、Okabeらの血管内皮細胞増殖因子を分泌するとの報告もうなずけます(Okabe T, et al. Biochem Biophys Res Commun 1986; 134: 344-50)。しかし、マクロファージ説を否定する材料にはなりません。サ症が“Sarcoidosis”と称されているそもその理由はサ症肉芽腫がsarcomaのような腫瘍性病変に類似の疾患であると思われたからです。リンパ球をはじめとする血液疾患は中胚葉由来であり、動く間葉系(結合織)細胞と分類されています。また血管や筋肉も同じく中胚葉由来ですから血管の内皮細胞は機能的には類似の機能を持っていても不思議ではありません。また、癌の転移や再発が間葉系細胞の形質転換として理解されようとしている現在、サ症を考える上で思考を拡大する可能性が必要なのかもしれません。

サ症の原因考察

では、サ症の原因 (X) はどのように解釈したらよいかを考えたいと思います。江石教授らのアクネ菌説ですが可能性は十分あるのではないかと考えますが、「常在性感染症であるアクネ菌を生体がどのように考え、有害菌と認定し攻撃を始めるようになったか」をどのように説明するのが重要です。この点は最近「アクネ菌病因論で考えるサルコイドーシス学」(山口哲生, 江石義信, 日サ会誌 2019; 39: 1-10) で詳細に報告され整理されつつあることは心強いことです。しかし、菌体成分の証明だけでは不十分です。感染症として考えるのではなく、何か細胞増殖の刺激因子が遊出し、(特殊な体質や環境条件で) サ症肉芽腫を誘導するなど、無責任ですが想像をめぐらすことも必要なのではないでしょうか。サ症肉芽腫の (X) が結核菌の場合、結核菌が生体から生き延びるためには、類上皮細胞内を低酸素状態に持っていくことが必要で、マクロファージは結核感染後に HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) を発現することがわかりましたが、この際、結核菌の菌体成分が toll like receptor (TLR) を介して HIF-1 の誘導を行い、結核菌を休眠状態に導き、無症候性感染症が成立することが報告されています (Osada-Oka M, et al. Int Immunol 2019; 31: 781-93)。また、MDP1 (Mycobacterial DNA-binding protein 1) が結核菌の長寿遺伝子で、結核菌の休眠との関係が示唆されています (Enany S, et al. Sci Rep 2017; 7: 6810)。一般に、細菌の感染が成立しそれが慢性化するには、生体側の要因としての免疫異常と、細菌側の要因としては生き延びるための何らかの機能 (耐性機序) が備わっていなければなりません。また、常在菌感染症のような場合は、免疫機構が細菌を無視できるかどうか重要です。それができなくなったとき発病が誘導されてくるのではないかと考えます。サ症肉芽腫の場合類上皮細胞内に菌体自身がまったく証明されていない現在、感染症として考える場合は結核等に認められるような菌と感染細胞側の共同作業に関与する遺伝子操作が介在する可能性が必要ではないかと考えています。サ症肉芽腫にはそのような機序が認められるのでしょうか。以上考えていきますと感染症→肉芽腫の発想には説明できないことが多々あります。しかし、サ症を多くの研究者が感染症と考えているのも事実ですから、感染症と考える場合はその理由づけが大切ではないかと考えています。

次に、サ症は免疫疾患 (IV) 型アレルギー疾患と考えられています。しかし、サ症患者の皮膚反応は多くは低下しているのが普通です。この理由が、肉芽腫に伴う病巣での effector 細胞の集積であると考えられてきました。その理由は粟粒結核では BCG 皮膚反応が陰性化することでも明らかです。このことは、BCG 接種ウサギでツベルクリン反

応陽転を確かめ、その後アジュバント肺肉芽腫を発生させた後に、ツベルクリン反応を再度行いますと、皮膚反応が陰性化することが我々の実験でも証明されています。しかし、サ症では原因が不明な現在、同じ反応であると考えられる根拠はありません。(病巣部に Th1 細胞が集積している) 遅延型アレルギー疾患でありながら、皮膚反応は低下していることの原因をどのように説明するのかいまだに不明です。また、サ症では免疫複合体が増加していますがその理由も不明です。以上のように考えをまとめてみますと、細菌に対するアレルギー疾患と考える根拠も明確ではないと考えることもできます。サ症はどのような疾患なのか無責任のようですが現在では不明としか言いようがない疾患です。ではどのように進めていけばよいか。明解は持ち合わせていませんが、江石教授のように (常在菌感染症という特異な状況での) 感染症としてあらゆるエビデンスを集積して学問的な確証を積み重ねることも1つの進路であると考えます。また、まったく新しい観点から、(感染性) 肉芽腫として研究してきた考えを180度変えて sarcoidosis の命名由来に立ち返り、予後の比較的良い sarcoma 様の腫瘍性疾患と考えるか、先に述べたように、lympho-endothelial granuloma induced by X のような血管内皮腫で炎症性の何らかの刺激が誘因となって特殊な遺伝子要因を示す個体に出現する疾患と考えるなど、いくつかの推論が必要です。最も必要な今後の研究では、初心に立ち返り類上皮細胞とは何か、結核の肉芽腫とサ症肉芽腫を同等に考えてよいか、肉芽腫性疾患のそれぞれの肉芽腫由来細胞を突き詰めていくことが必要ではないでしょうか。とりとめもない言葉を書き綴ってきましたが、今後、何かのお役に立てば幸いです。

今は、一市井の医師として週5日働いていますが、大学勤務時代を思い浮かべながら、研究心を忘れないように、研究内容は異なりますが臨床疫学調査に精を出して、その成果をまとめる毎日を送っています。人の人生は自分の努力に多くは関係しますが、別に何か見えない糸で結ばれた言いしれない部分 (サ症との出会い) があるような気がしております。運命に逆らわないことも大切なかもしれません。新しい研究成果もできれば学会発表したいと考えるこの頃です。サ症研究に心を砕いておられる若い皆様の今後の研究成果の発展を心から祈っています。

令和2年2月4日熊本にて

引用文献

- 1) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会治療ガイドライン策定委員会. サルコイドーシス治療に関する見解—2003. 日呼吸会誌 2003; 41: 150-9.

