

世界臨床検査通信シリーズ-27

Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis* ～関節リウマチの発症に関連か～

国際臨床病理センター・自治医科大学名誉教授 河合 忠

本誌53巻3号2006年「話題の感染症」欄に「非定型抗酸菌と非定型抗酸菌症」と題する詳細な総説が掲載された。その中で、*Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAPと略す) はヒトに病原性がないとして、通常、非定型抗酸菌から除外され、本来は反芻獣の腸炎の原因菌(ヨーネ菌)とされた。しかし、1994年に既にヒト腸炎症性疾患の一つで、欧米に多いCrohn病(CD)へのMAPの関与の可能性について報告がある。CDの約40%の症例で関節症状を伴い、近年では分子標的治療薬であるインフリキシマブ(Infliximab, 抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体^{*1})が使用され、しかもPTPN2/22^{*2}の変異と関連する、など関節リウマチ(RA)との共通性に注目、RAとMAPの関係について着目した初めての萌芽的研究成果がUniv. of Central Florida College of Medicine(USA)のNaserらにより報告された(Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2018年1月25日電子版)^{*2}。すなわち、RA患者132名と健康人の末梢血/白血球について、PTPN2/22の変異(SNPs^{*1})、IFN- γ ^{*1}の発現、T細胞のPHA^{*1}による反応、MAP DNA(IS9000 gene)の有無について検討した研究報告である。

PTPN2変異はRAで78%、健康人(HC)で60%；PTPN22変異はRAで20%、HCで6%に検出され、RAでのPTPN2/22発現はHCに比して約1.2倍減少していた。PTPN2はIFN- γ を増加させ、RAではHCの1.5倍であった。PTPN2/22発現群ではPHAに対するT細胞の増殖が2.7倍増加していた。また、MAP DNAはRAの34%、HCの8%に検出され、PTPN2/22変異をもつRAでT細胞の反応性及びIFN- γ 発現が有意に増加していた。すなわち、PTPN2/22の変異が遺伝的に制御性T細胞性免疫システムに影響を及ぼしていることを示唆する結果である。これらの結果から推測されるのは、PTPN2/22などの遺伝子変異がT細胞の反応性、MAPなどの環境因子に対する感受性、ひいては治療(とくに生物学的製剤)に対する反応性に重要な役割を果たしているのではないか。

米国では、MAPは畜牛の約半数に検出されているとされ、それらの感染した牛乳、牛肉や牛糞で飼育された動植物などを通じてヒトに感染するため、CDやRAの高い有病率の一因とも推定される。わが国でも、近年、両疾患が増加しており、食生活の欧米化と関連すると考える研究者もいる。原著者らも述べているように、今回の研究結果は未だ多くの解決すべき課題を残しているが、いわゆる自己免疫性疾患や原因不明の難病などの病因を探索する上で極めて注目すべき成果ではなかろうか。

*1 TNF: tumor necrotizing factor, 腫瘍壊死因子；IFN: interferon, インターフェロン

SNPs: single nucleotide polymorphisms, 一塩基多型

*2 「Polymorphisms in Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor Type 2 and 22 (PTPN2/22) Are Linked to Hyper-Proliferative T-Cells and Susceptibility to *Mycobacteria* in Rheumatoid Arthritis.」