特集

「性を考える」

性差医学からみた自己免疫疾患

早川 純子^{1, 2)} 早川 智³⁾ 西成田 進²⁾¹⁾内閣府第四庁舎診療所内科²⁾公立あきる医療センター内科³⁾日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

Gender Medicine and Autoimmune Disorders; Why our Ladies Get Sick?

Junko HAYAKAWA, Satoshi HAYAKAWA and Susumu NISHINARITA

¹⁾ Cabinet Office Government of JAPAN²⁾ Akiru Municipal Medical Center³⁾ Department of Pathology and Microbiology, Nihon University School of Medicine

Autoimmune disorders occur more frequently in women. This predominance is attributed to gonadal steroids related to immunoactivation, fetal microchimerism and/or X chromosome inactivation. Both *in vivo* and *in vitro* experiments have shown that estrogen up-regulates humoral immune responses, which are suppressed by androgen and progesterone. The histopathological similarities between Scleroderma (SSc) and Graft versus host disease (GVHD) suggest its pathophysiology as chronic GVHD between fetal cells and maternal tissues. This hypothesis was confirmed using highly sensitive PCR and *in situ* hybridization. However, other reports have suggested that chimeric fetal cells can restore damaged maternal tissues. Finally, recent advances in molecular biology have revealed skewed X chromosomal inactivation in patients with autoimmune disorders. Females exhibit chimeric X chromosome activation status between Xp (paternal) and Xm (maternal) cells. If thymic antigen presentation cells become skewed for Xp or Xm, central T cell selection lacks Xp or Xm directed regulatory T cells. Other explanations suggest reactivation of silenced X chromosome and subsequent CD40L transcription and/or lack of pseudoautosomal region related immunoregulation in Xo monosomy lymphocytes. From the evolutionary antiquity of sex over the acquired immune system, we suggest that viviparity is the ultimate cause of inconsistencies in autoimmune recognition.

Key words: autoimmunity, gender difference, sex steroid, X chromosome inactivation

自己免疫, 性差医療, 性ホルモン, X染色体不活化

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2013; 72 (3): 150–153)

I. 性差医学とは

近年, 男女により発生する疾患や病態に大きな差異があることが広く認識されるようになった。多くの疾患において, 従来の標準的な診断と治療のガイドラインは成人男性を対象としてきた。疫学調査からメタボリック症候群や, 虚血性心疾患, 脳卒中など同じ疾患に対する危険因子の寄与度, 医薬品の効果などに男女差がある場合があることが明らかとなった¹⁾。従って, 男性を基準とした診断方法や治療方法をそのまま女性に適用することが必ずしも最良とはかぎらない。その背景には解剖学的な差異以外に, 性ホルモンや代謝活性の差異, 生活習慣など複数の要因が関与する。しかし国ごとの経済状態や衛生状態も含めた多くの環境要因やさらに閉経前後などの諸条件を除外して男女差のみで病態の差異を論じることができる疾患はまだ少ない。現時点で男女差がもっともはっきりしているのは自己免疫疾患である。

II. 自己免疫疾患はなぜ女性に多いのか

全身性エリテマトーデス (SLE) や Sjögren 症候群, 関節リウマチなど多くの膠原病において罹患率はどの年齢

でも女性に高い。米国では自己免疫疾患に罹患している患者は 850 万人でその 80% が女性であると報告されている。本邦においても全身性, 臓器特異的いずれの自己免疫疾患においても女性の比率は男性の 2 ~ 10 倍高い^{2, 3)}。1960 年代より, 同じ抗原刺激を与えると女性では男性よりも速やかに大量の抗体産生が見られるという事実が報告された^{4, 5)}。筆者らが学生のころは, 女性のほうが免疫力が強いので自己免疫疾患になる (したがって平均寿命も長い) と言われていたが, 自己に対する寛容の破綻は説明がつかない。

III. 性ホルモンの作用

全身性自己免疫疾患の代表である SLE や抗リン脂質抗体症候群 (APS) は, 妊娠可能年齢に好発し, また妊娠中や産褥期の増悪も多い。さらに, 閉経後にホルモン補充療法を受けると発症のリスクが高まることから発症や病態形成にエストロゲンの関与が示唆される。一方, 関節リウマチ (RA) では発症のピークは閉経前後にあること, 妊娠中に症状が軽快すること等より, エストロゲンが発症に関与しているとは考えにくく, むしろ加齢によるアンドロゲンの低下の方が発症に関与していると指摘され

Fig. 1 Three hypotheses have been presented to explain auto reactive T and/or B cells by X chromosome anomalies

A: The loss of mosaicism hypothesis explain breakdown of self-tolerance by skewed inactivation of X-chromosome. Female bodies are chimeric between paternal X or maternal X chromosomal activation states. If Xp or Xm activation is skewed in thymic epithelia, T cells are educated to recognize lost X chromosome as not self.

B: The reactivation hypothesis claims that reactivation of silenced paternal or maternal genes such as CD40L in peripheral T cells, which destroy tissues attacks by impaired dosage compensation.

C: The haploinsufficiency hypothesis explain auto-reactivity by a loss of X chromosome by unknown reasons. This hypothesis put importance of regulatory genes in another X chromosome or pseudoautosomal regions in Y chromosome for self tolerance.

ている^{6,7)}。

In vitro でエストロゲンは末梢血 B 細胞からの IgG, IgM の産生を増加させるが、これは一部 IL-10 や IL-4 などの Th2 サイトカインの作用を介することが報告されている。また、アンドロゲンは単球の炎症性サイトカイン産生を抑制し、免疫抑制的に働く一方、T 細胞からの Th1 サイトカインの産生を亢進させる⁸⁾。*In vivo* でエストロゲンは骨髄間質細胞に作用して、Soluble Frizzled-related protein 1 (sFRP-1) を誘導しこれにより pre B 細胞の VDJ 組換えを促進する^{9,10)}。さらに重要なことに、エストロゲンは直接に B 細胞レセプターとエピトープの結合を調節することでクローン除去を阻害すなわち自己反応クローンの増殖を促進するという¹¹⁾。その機序としてエストロゲンが Activation-induced cytidine deaminase (AID) を誘導することが明らかにされた。B 細胞はヘルパー T リンパ球等からの刺激を受け自らの抗体遺伝子を改変し、より親和性がより高い isotype の抗体分子が選択されるが、これには DNA 鎖切断を誘導する AID が必須である。従って AID 遺伝子 (AICDA) 発現が負に調節されることによって、本来はアポトーシスに陥るべき自己抗原エピトープを認識する自己反応性クローンが末梢で選択される可能性が生じる^{12,13)}。この過程はプロゲステロンにより強く抑制される¹⁴⁾。しかし、これらの所見は全てマウスモデルにおける検討であり、実際の自己免疫疾患患者における AID 活性や性ホルモンによる発現調節には決定的な報告はない。

IV. マイクロキメリズム

強皮症 (Scleroderma SSc) は以前より慢性の移植片対宿主病 (GVHD) と臨床的および病理組織学的に類似している点から、胎児由来免疫細胞による GVHD の可能性が指摘されてきた。筆者らは 20 年前にキメリズムのマーカーとして、Y 染色体特異的 DNA に着目し、輸血後 GVHD の迅速診断に応用できることを報告した¹⁵⁾。本法により、男児出産歴のある SSc 患者では末梢血、皮膚において健常人に比し高頻度に男性 DNA が認められるという報告がなされた¹⁶⁾。胎児性マイクロキメリズムが発症原因であれば、SSc で女性の罹患頻度が高いことを説明する理由の一つとなるが、他の自己免疫疾患では胎児由来細胞の関与を積極的に示唆する知見は乏しいのでこの関係は成立しない。さらに Y 染色体産物をターゲットとした高感度 PCR や *in situ* hybridization による解析により、多くの正常妊娠での母体循環中に胎児細胞が存在すること、さらに胎児由来幹細胞が虚血や炎症による母体組織の修復に関与している事実が示された^{17~19)}。母親の自己免疫疾患で破壊された組織を胎児由来細胞が健気に修復しているとすれば極めて有難いことになる²⁰⁾。妊娠経験のない女性でも、おそらくは末梢に存在する組織幹細胞が再生に関与していると考えられるがこれを検

出するマーカーがないだけかもしれない。

V. X 染色体の不活性化モザイク現象と自己反応性 T 細胞

X 染色体を二本有する哺乳類の雌個体は、両親由来の X 染色体の一方をランダムに不活化する。(Ohno-Lyon の仮説)^{21,22)} したがって、胸腺における T 細胞クローンの選択過程で、母親由来の X 染色体 (あるいは父親由来の X 染色体) を有する T 前駆細胞が、別の X 染色体を活性化して発現する胸腺上皮細胞を非自己と認識する可能性がある (Fig. 1A)^{23,24)}。興味深いことに、XXY の染色体を有する Klinefelter 症候群の患者では表現型は男性であるが、SLE の発症リスクは正常男性の 14 倍に達する²⁵⁾。Klinefelter 症候群、正常核型女性いずれにおいても SLE のみならず、橋本病や SSc において末梢血 T 細胞の X 染色体不活化パターンに両親いずれか由来の偏りがあるという^{26~28)}。しかし、Sjögren 症候群や原発性胆汁性肝硬変ではこのような偏りは見られず、異なった病態が存在するらしい²⁹⁾。さらに、SLE や RA では年齢背景を同じくする健常女性でも一定の頻度で X 染色体不活化の偏りがみられる³⁰⁾。SLE 患者では末梢の T 細胞において CD40L を過剰発現する例があることから、不活化した X 染色体が何らかの機序で再活性化し、X 染色体にコードされる CD40L ほか免疫関連遺伝子産物を二倍発現して (つまり dosage compensation が破綻して) 免疫の過剰な活性化を来すという仮説が提唱された (Fig. 1B)^{31,32)}。X 染色体上の TLR7 遺伝子も重要な候補である³³⁾。しかし epigenetic control は X 染色体全てに及ぶわけではなく、自己免疫による T 細胞クローンの選択的破壊 (もしくは増殖) の結果を見ているにすぎない可能性もある。

以上の結果からすると、X 染色体を 1 本しか持たない Turner 症候群では自己免疫疾患の頻度が低いことが予測されるが、実際には多くの自己免疫疾患では健常核型の女性と変わらないか、炎症性腸疾患や甲状腺炎の頻度はむしろ多い^{34,35)}。この事実を説明するために、X 染色体、Y 染色体に共通して存在する pseudoautosomal region1 が Turner 症候群では欠失しており、この部位に存在する 26 の遺伝子の何れかが自己認識に関与するのではないかという仮説が提唱された (Fig. 1C)³⁶⁾。自己免疫性甲状腺炎、SSc では、本来は正常核型の XX 女性でも、末梢血 T 細胞、B 細胞の核型解析で、X 染色体を 1 本しか持たないモノソミー細胞がしばしば検出される³⁷⁾。しかし、これらが真に自己抗原を認識しているや否は明らかでない。

おわりに

自己免疫疾患は自己・非自己の認識という免疫システムの根幹にかかわる重要な問題である。獲得免疫系は軟骨魚類以降の脊椎動物において初めて進化したシステム

であり，単細胞生物や原核生物において既に存在する性よりもはるかに新しい．獲得免疫系の成立とほぼ同時期に胎盤を有して子宮内で胎児を育てるという真胎生が進化した³⁸⁾．自己の中に非自己である胎児胎盤を許容するという矛盾を解決するために，免疫システムを調節するという女性ならではの生物学的必然性が免疫応答の質と特異性のバランスを崩しているのかもしれない．

文 献

- 1) Vera Regitz-Zagrosek & Sabine Oertelt-Prigione. Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine. Springer Verlag New York 2011.
- 2) Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmun Rev* 2012; **11**: A479–485.
- 3) McCarthy M. The “gender gap” in autoimmune disease. *Lancet* 2000; **356**: 1088.
- 4) Ainbender E, Weisinger RB, Hevizy M, et al. Difference in the immunoglobulin class of polioantibody in the serum of men and women. *J Immunol* 1968; **101**: 92–98.
- 5) Butterworth M, McClellan B, Allansmith M. Influence of sex in immunoglobulin levels. *Nature* 1967; **214**: 1224–1225.
- 6) Cutolo M and Castagnetta L. Immunomodulatory mechanisms mediated by sex hormones in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1996; **784**: 237–251.
- 7) Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int Immunopharmacol* 2001; **1**: 983–993.
- 8) Sakiani S, Olsen NJ, Kovacs WJ. Gonadal steroids and humoral immunity. *Nat Rev Endocrinol* 2013; **9**: 56–62.
- 9) Hardy RR & Hayakawa K. B cell development pathways. *Annu. Rev. Immunol* 2001; **19**: 595–621.
- 10) Yokota T, Oritani K, Garrett KP, et al. Soluble Frizzled-related protein 1 is oestrogen inducible in bone marrow stromal cells and suppresses the earliest events in lymphopoiesis. *J Immunol* 2008; **181**: 6061–6072.
- 11) Grimaldi CM, Michael DJ & Diamond B. Cutting edge: expansion and activation of a population of autoreactive marginal zone B cells in a model of oestrogen-induced lupus. *J Immunol* 2001; **167**: 1886–1890.
- 12) Park SR, Zan H, Pal Z, et al. HoxC4 binds to the promoter of the cytidine deaminase AID gene to induce AID expression, class-switch DNA recombination and somatic hypermutation. *Nat Immunol* 2009; **10**: 540–550.
- 13) Pauklin S, Sernández IV, Bachmann G, et al. Oestrogen directly activates AID transcription and function. *J Exp Med* 2009; **206**: 99–111.
- 14) Pauklin S & Petersen-Mahrt SK. Progesterone inhibits activation-induced deaminase by binding to the promoter. *J Immunol* 2009; **183**: 1238–1244.
- 15) Hayakawa S, Chishima F, Sakata H, et al. A rapid molecular diagnosis of posttransfusion graft-versus-host disease by polymerase chain reaction. *Transfusion* 1993; **33**: 413–417.
- 16) Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of the fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Eng J Med* 1998; **338**: 1186–1191.
- 17) Bayes-Genis A, Roura S, Prat-Vidal C, et al. Chimerism and microchimerism of the human heart: evidence for cardiac regeneration. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; **4** Suppl 1: S40–45.
- 18) Lepez T, Vandewoestyne M, Deforce D. Fetal microchimeric cells in autoimmune thyroid diseases: harmful, beneficial or innocent for the thyroid gland? *Chimerism* 2013; **20**: Epub ahead of print.
- 19) Lee ES, Bou-Gharios G, Seppanen E, et al. Fetal stem cell microchimerism: natural-born healers or killers? *Mol Hum Reprod* 2010; **16**: 869–878.
- 20) Boyon C, Collinet P, Boulanger L, et al. Fetal microchimerism: benevolence or malevolence for the mother? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; **158**: 148–152.
- 21) Ohno S, Kaplan WD, Kinoshita R. Formation of the sex chromatin by a single X-chromosome in liver cells of *Rattus norvegicus*. *Exp Cell Res* 1959; **18**: 415–418.
- 22) Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse. *Nature* 1961; **190**: 372–373.
- 23) Stewart J. The female X-inactivation mosaic in systemic lupus erythematosus. *Immunol Today* 1998; **19**: 352–357.
- 24) Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nat Rev Immunol* 2010; **10**: 594–604.
- 25) Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, et al. Klinefelter’s syndrome (47, XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum* 2008; **58**: 2511–2517.
- 26) Brix TH, Knudsen GP, Kristiansen M, et al. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: A possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 5949–5953.
- 27) Ozcelik T, Uz E, Akyerli CB, Bagislar S, et al. Evidence from autoimmune thyroiditis of skewed X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. *Eur J Hum Genet* 2006; **14**: 791–797.
- 28) Ozbalkan Z, Bagislar S, Kiraz S, et al. Skewed X chromosome inactivation in blood cells of women with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 1564–1570.
- 29) Ozcelik T. X chromosome inactivation and female predisposition to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; **34**: 348–351.
- 30) Chitnis S, Monteiro J, Glass D, et al. The role of X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. *Arthritis Res* 2000; **2**: 399–406.
- 31) Lu Q, Wu A, Tesmer L, Ray D, et al. Demethylation of CD40LG on the inactive X in T cells from women with lupus. *J Immunol* 2007; **179**: 6352–6358.
- 32) Zhou Y, Yuan J, Pan Y, et al. T cell CD40LG gene expression and the production of IgG by autologous B cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2009; **132**: 362–370.
- 33) Subramanian S, Tus K, Li QZ, et al. A Tlr7 translocation accelerates systemic autoimmunity in murine lupus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; **103**: 9970–9975.
- 34) Ranke MB & Saenger P. Turner’s syndrome. *Lancet* 2001; **358**: 309–314.
- 35) Invernizzi P, Miozzo M, Battezzati PM, et al. Frequency of monosomy X in women with primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2004; **363**: 533–535.
- 36) Bondy CA & Cheng C. Monosomy for the X chromosome. *Chromosome Res* 2009; **17**: 649–658.
- 37) Invernizzi P, Miozzo M, Selmi C, et al. X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune diseases. *J Immunol* 2005; **175**: 575–578.
- 38) Hayakawa S. No cancer in cancers: evolutionary trade-off between successful viviparity and tumor escape from the adaptive immune system. *Med Hypotheses* 2006; **66**: 888–897.