



Title	関節リウマチとインターロイキン6：守ってくれる免疫・攻撃する免疫
Author(s)	平野, 俊夫
Citation	目で見えるWHO. 2010, 42, p. 20-27
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/86814
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka



関節リウマチとインターロイキン6 －守ってくれる免疫・攻撃する免疫－

大阪大学医学系研究科長・医学部長・生命機能研究科教授
理化学研究所 免疫アレルギー科学総合研究センター グループディレクター 平野 俊夫



Toshio HIRANO

1947年4月生
大阪大学医学部卒業（1972年）
現在、大阪大学大学院 医学系研究科長
・医学部長 生命機能研究科 教授 理
化学研究所免疫アレルギー科学総合研究
センターグループディレクター 免疫学
TEL：06-6879-5111
FAX：06-6879-3019
E-mail：hirano@
molonc.med.osaka-u.ac.jp
[http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/
molonc/www/index.html](http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/index.html)

関節リウマチとはどのような病気だろうか？
関節リウマチは30－50代の働き盛りの女性に
発症する事が多い病気で、関節の痛みや腫れなど
に始まり、関節の変形や関節の破壊に至る。頸の
骨（とくに第1、第2頸椎）が破壊されると、い
わゆる環軸椎亜脱臼をおこし呼吸停止、死亡する
こともある。世界的に全人口の1%前後の人が発
症し、女性は男性よりも約3倍多く発症する。日
本で有病率は0.7%と推定されており、国内で

70－100万人が関節リウマチに苦しんでいると
考えられる。関節リウマチは関節滑膜の病変を主
体とし、数年から数十年にわたり慢性に経過する
進行性の炎症性疾患であり、免疫が異常になり発
症する自己免疫病の1種である。複数の遺伝要因
や環境要因などが関与しているが、その病因は不
明である。種々の対症療法的な治療薬はあるもの、
特効薬はなく関節破壊の進行を完全に止める事は
出来ない。最終的には車椅子生活を余儀なくされ
たり、頸椎の破壊や感染症等で死に至る難病である。
かの有名な画家のルノワールも50歳後半で関節
リウマチを発症し、晩年は車椅子で絵を描き続け
た（図1）。この関節リウマチなどの自己免疫病と
考えられる一群の難病にインターロイキン6の阻
害剤が著明な効果を発揮することが明らかになり、
関節破壊の進行を阻止するのも夢ではなくなりつ
つある。

2009年5月11日に、コロラド大学のディナ
レロ教授、阪大の岸本忠三教授（元大阪大学総長）、
それに私が2009年のクラフォード賞を共同受賞

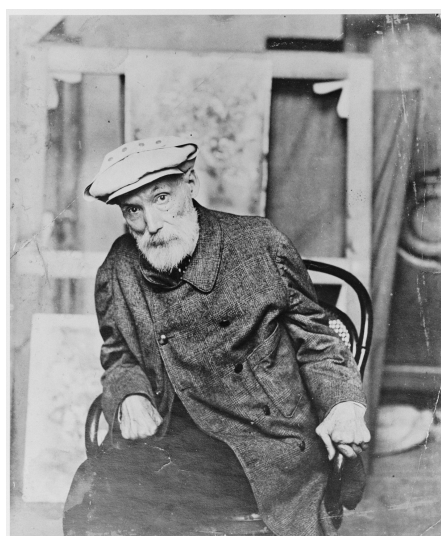


図1：ルノワールも晩年関節リウマチに罹患して
車いす生活を余儀なくされた。両手の関節
の変形が認められる。
(C) RMN / Droits réservés / AMF / amanaimages

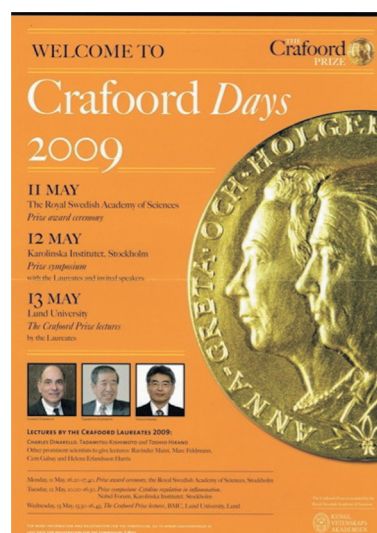


図2：2009年度クラフォード賞ポスター
2009年5月11日－13日の3日間クラフォード
ディとして受賞式、シンポジウム、講義がストック
ホルムとルンドで開催された。

した（図2）。受賞理由は、“インターロイキンの発見、それらの特性決定と炎症性疾患における役割の探求”である。20年以上前の1986年に、インターロイキン6という免疫に重要な物質を発見し、その物質の基礎的な研究が、結果的に関節リウマチ等の自己免疫疾患の画期的な治療薬開発への道につながったことが評価されての受賞である。クラフォード賞はノーベル賞を補完する目的で、人工腎臓の発明者であるホルガー・クラフォード及び、彼の妻アンナ＝グレタ・クラフォードによって設立されたクラフォード財団がスポンサーとなり、スウェーデン王立科学アカデミーが1982年に創設した賞である。

人類は免疫なくしてこの世で生存出来ない。

現在、世の中では豚インフルエンザ、そして鳥インフルエンザの脅威が社会問題になっている。インフルエンザなどの感染症（ウイルスや細菌などの病原微生物により引き起こされる病気）に罹患しても、たいていは1週間から10日もすれば治癒する。この間に免疫が働きこれらの病原微生物を体から追い出してくれるからである。もし免疫が我々の体に備わっていなければ、現代医学の力を総動員しても治癒する事はない。ある日突然、免疫が我々の体からなくなったらどうなるであろうか？ エイズは、エイズウイルス感染により免疫が破壊される事によっておこる病気である。エイズがこわいのは我々の体から免疫がなくなるからである。また生まれながらにして免疫がない先天性の疾患がある。これらの免疫不全患者は生後まもなく感染症の脅威にさらされ、死に至る（図3）。また臓器移植を受けた人々は移植臓器を免疫による攻撃から守る為に免疫抑制剤を服用しなければならない。免疫抑制剤が弱いと移植臓器が免疫の脅威にさらされるが、逆に強すぎると感染症の脅威にさらされる。我々の身の回りには、真菌、細菌、ウイルス等の病原微生物が無数に存在しており、我々は病原微生物に囲まれて生活している。身の回りのみならず、口や腸や肺などはもちろんのこと、体の中にも微生物がたくさん存在する。このように、我々人類は病原微生物の脅威に常にさらされている。免疫なくして、人類はこの世で生存出来ないの

X染色体連鎖先天性重症複合型免疫不全症候群(SCID)の例



図3：先天性免疫不全症の例
人類は免疫なくしてこの世で生きていく事はできない。

ある。

免疫は記憶力を有する

免疫は記憶力を有する。それゆえに、同じ感染症は“2度無し”、あるいは“2度目は軽くてすむ”。免疫の記憶力が人類の長い歴史のなかで、戦争の勝敗を決めた事も多々あった。例えば紀元前5世紀のカルタゴとギリシヤとの戦いは有名である（図4）。カルタゴ軍がギリシヤのシラクサに攻め入っ

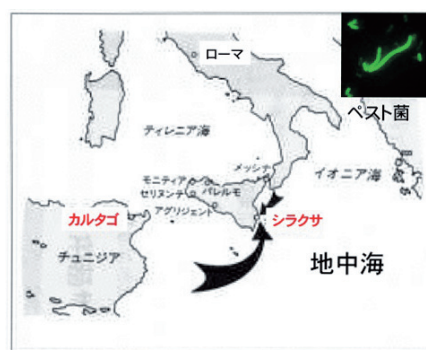


図4：シチリア戦争
カルタゴ・ギリシヤの戦い（2500年まえ）：
めんえき（免疫）が戦争の勝敗を決めた

たとき、当時黒死病と恐れられていたペストが大流行して戦争は中止を余儀なくされた。8年後に国力を増したカルタゴは若い傭兵を多く雇用して再びシラクサに攻め入った。迎えるシラクサ軍は8年前のペストの生き残りの老兵で迎え撃った。結果は明らかにカルタゴの若い軍隊の圧勝であった。そうなるはずであった。しかし、そのとき再びペストが戦場を襲った。カルタゴ軍は次々と病死、一度ペストを経験し生き残ったシラクサ軍の勝利

に終わった。免疫の記憶力が戦争の勝敗を決めた瞬間である。この記憶力をうまく利用しているのが予防注射である。予防注射は病気にかからなくても免疫に記憶を与える事ができる。200 年前にジェンナーが天然痘を牛痘で予防出来る事を見いだしたことにより人類は予防注射という武器を手に入れた。1979 年には世界保健機構が天然痘撲滅宣言をおこなった。人類史上における快挙である。これで感染症は克服されたのであろうか？ 答えはノーである。なぜならば過去において、そうであったように、現在や未来においても新しい病原微生物が人類社会に登場するからである。

豚インフルエンザや鳥インフルエンザは、いまままで人間社会にはなかったもので、人の免疫はこれら病原微生物に対して記憶がない。記憶がなければ、免疫がこれらの病原微生物を体から追い出すには少々時間がかかる。鳥インフルエンザのように病原微生物の毒性が強ければ、免疫が手取っているあいだに、人を死に追いやってしまう。人類の歴史は天然痘やペストなどの致死率の高い感染症との戦いの歴史でもあった。免疫とこれら病原微生物との戦いであつたし、これからも新しい感染症との戦いは終わる事はない。しかし、一度新種の病原微生物の感染にさらされても幸い治癒した人では、これら感染、発病、治癒の過程で、免疫が働き病原微生物を撃退した事を意味する。さらに、重要なことは、その結果免疫はその病原微生物を記憶した事を意味する。免疫なくしてこの戦いを続ける事は全く不可能である。

免疫は自己を破壊する：自己免疫病

これほど重要な免疫が、時として病原微生物を撃破するときと同じように、我々の体の一部の臓器を破壊する事がある。上述したように、臓器移植を受けた患者が服用する免疫抑制剤の量が十分でなければ、免疫が移植臓器を破壊するように、免疫によって自らの臓器が破壊されると言えば、いかに恐ろしいかが想像出来るであろう。これら一群の厄介な病気がいわゆる自己免疫病である。例えば関節リウマチや、多発性硬化症、1 型糖尿病、重症筋無力症、クローン病など種々の病気があり、全人口の 3 - 5% が自己免疫病にかかるとされて

いる（図 5）。発症原因は未だよくわからないが、種々の遺伝性要因と環境要因が関与し、免疫のコントロールが異常になり発病する。人類がこの世で生きる為に欠かす事が出来ない免疫も、そのコントロールを一步間違えば、人類にとり脅威となる。したがって、免疫がどのようにしてコントロールされているか、その機序を解明する事は感染症に対する戦いや、自己免疫病の克服にも大変重要である。免疫の活性化やコントロールに関与している物質としてインターロイキンと呼ばれる一群の蛋白分子が存在する。20 年以上前の 1986 年に、インターロイキン 6 という免疫に重要な物質を発見し、その物質の基礎的な研究を続けてきたが、我々の極めて基礎的な研究が、結果的に関節リウマチ等の自己免疫疾患の画期的な治療薬開発への道につながった。



図 5：自己免疫疾患

未だ原因不明の難病。複数の遺伝要因と環境要因により免疫系の異常が起こり発症する。免疫が自己の臓器を破壊する病気。

インターロイキン 6 発見へのみちのり

私は、1972 年 3 月に大阪大学医学部を卒業、第三内科の山村雄一教授（元大阪大学総長、故人）の門をたたき、1 年間臨床研修を受けた。肺ガンの患者さんや自己免疫病の患者さんの治療に参加した。患者さんと一体となり戦ったが、刀折れ、矢尽き、臨床医学の限界を体のそこから実感した。＜目の前の医療よりも明日の医療のために医学を志そう＞と心に決めた。1973 年にボルチモアにある NIH の研究所に留学した。当時ボルチモアの

ジョンホプキンス大学の石坂研究室に留学されていた、岸本先生と初めてお会いすることになった。さらに、高津聖志先生らとの出会いを経験した。1960年後半にT細胞、B細胞が発見され、免疫イムノグロブリン（抗体）を中心とする免疫化学の時代から細胞免疫学へと流れは大きく歩み出した時だった。1971年にDuttonが、1972年にSchimplとWeckerがB細胞に作用して抗体産生を誘導する液性因子（現在これらは、サイトカインやインターロイキンという名前と呼ばれている：免疫の作用やコントロールに重要な役割を果たしている）の存在を報告して注目を集めていた（図6）。しかし、これら免疫をコントロールする多くの液性因子の実体は全く不明だった。1976年に帰国、

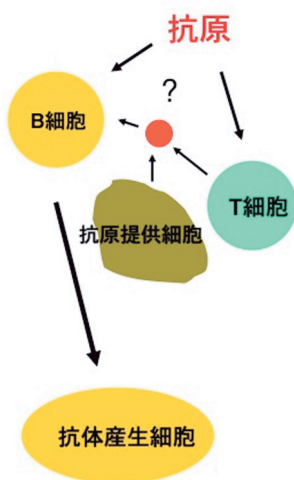


図6：抗原刺激を受けたB細胞はT細胞の助けを借りて抗体産生細胞になる。このときに現在インターロイキンと呼ばれている液性因子が作用する。

1978年には大阪府立羽曳野病院に内科医として勤務した。そこで多くの結核性胸膜炎患者を診る事になる。治療のため、1リットル近い胸水を抜くことも多々あった。胸水1リットルの中に10億この細胞が存在している。しかも胸水細胞を結核菌体成分で刺激すると、B細胞に作用して抗体産生を誘導する強い活性を有する液性因子を産生することがわかった（図7）。なんとか精製ができないかと考え、日中は受け持ちの患者さんの治療、夜はこの液性因子の精製を続けた。その後、熊本大学でも引き続き精製とその解析をおこなった。この頃、阪大の岸本先生らもB細胞に作用する液性因子の同定の試みを精力的にされていた。

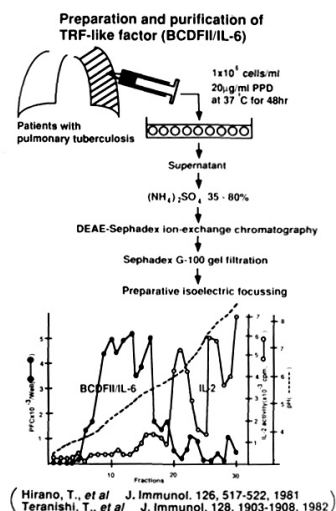


図7：大阪府立羽曳野病院で結核性胸膜炎患者さんの胸水リンパ球はB細胞に働き抗体産生を誘導する液性因子を産生する事を見つけた。この液性因子の部分精製を開始し、8年後の1986年にインターロイキン6の遺伝子クローニングに成功した。

1983年に岸本先生が阪大に新設された細胞工学センターの教授になり、B細胞に作用する液性因子の研究と一緒にやらないかと誘っていただいた。細胞工学センターに移ったのは1984年1月、その年の12月には、N端の部分的アミノ酸配列の決定に成功した。「これで早晚、遺伝子の単離も成功する」と思ったが、1年経っても期待した成果はでなかった。1985年の8月に日本航空機のジャンボジェットが墜落するという惨事があった。暑い夏の日出来事であった。仲間の弟さんや阪大の教授も犠牲者になった。なんともやるせない暑い夏であった。研究にも暗い影がただよった。N端の部分的アミノ酸配列が間違っていたのではないかと不安が常につきまとった。しかし、そのことを証明する術は、遺伝子を単離する以外に方法は無かった。底なし沼である。信じる者のみが進むことが出来る暗夜である。

一燈を提げて暗夜を行く。

暗夜を憂うことなかれ。

ただ一燈を頼め。—— 言志四録

1985年の年末には、いら立ちとストレスから不整脈が頻発し夜も眠ることができず、研究者の道をあきらめようかと思った。1986年の正月明

けに、友達の循環器専門医に診察を受け、心因性の不整脈であることがわかった。もう一度白紙の心で、100 リットルの培養上清をはじめから集め直し、精製をまったく一からやりなおした。そのようなときに、京都大学の本庶先生らのグループによる IL-4 遺伝子の同定のニュースが飛び込んできた。我々が同定を目指している因子は彼らが同定した IL-4 と同じ液性因子ではないかという恐怖が襲った。今から思えば、このときは山の頂上の直下、息を切らしながら頂上を目差す登山者のそれであった。頂上が目の前にあることはまだわからない。息絶え絶えの状態であった。1986 年の5月の連休のころは重苦しい精神状態で、連日遺伝子単離の実験に取り組んだ。その時頂上は突如目の前に出現した。1986 年 5 月 25 日、日曜日の午前 11 時に研究室に来てみると、三つの異なるプローブと結合している遺伝子が確認できた。羽曳野病院で精製を開始してからじつに苦節 8 年、ついに B 細胞に作用して抗体を誘導する液性因子 (IL-6) の遺伝子単離に成功した瞬間だった (図 8)。

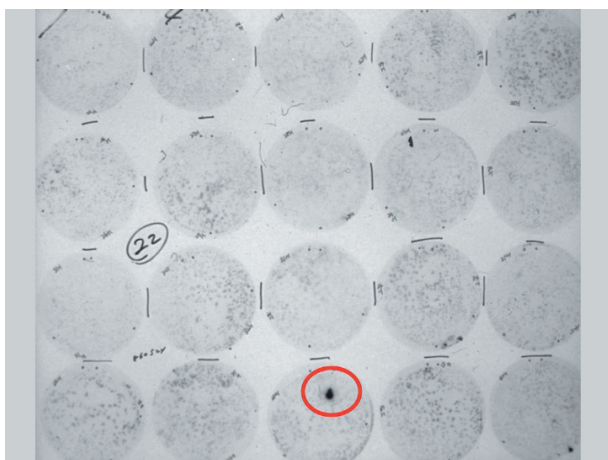


図 8：インターロイキン 6 の遺伝子を単離する事に成功

幸いにも我々の研究成果は 1986 年 11 月 6 日号の Nature 誌に掲載された。同じ年の 9 月に 26kDa 蛋白の、10 月にはインターフェロンベクター 2 の遺伝子単離の報告が、Eur. J. Biochemistry と EMBO J にそれぞれ掲載された。驚いたことにこれらの分子はすべて同じ構造をしていることが判明した。その後、ミエローマプラズマサイトーム増殖因子や、肝細胞刺激因子など種々の分子は、すべて我々が遺伝子単離した分子と同じ

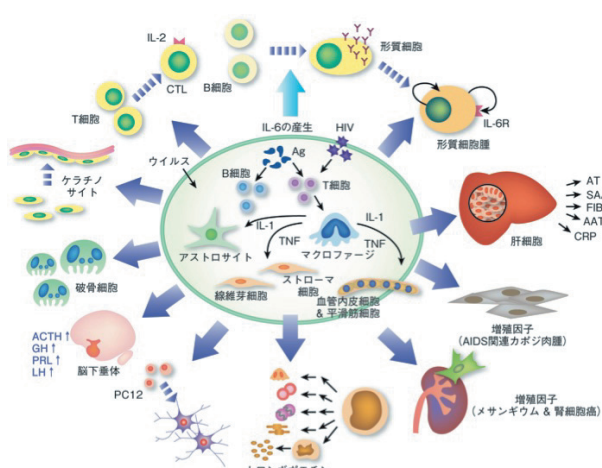


図 9：インターロイキン 6 は種々の作用を有するサイトカインであることが判明した。

ものであることが明らかになった (図 9)。各々のグループが異なる名称を使用していたので、1988 年のニューヨーク・アカデミーの主催する国際会議においてインターロイキン 6 (interleukin 6: IL-6) という名称に統一された。かくして、“インターロイキン 6” という名前が世に誕生した (図10, 11)。

関節リウマチの発症機構研究と治療への道

IL-6 遺伝子単離から 14 年、ドラマは 2 度訪れた。IL-6 受容体 gp130 の点変異により関節リウマチのような自己免疫疾患が発症するという発見である。1988 年に、関節リウマチ患者関節液中には、IL-6 が著増していることを見つけ、IL-6 が自己免疫疾患に関与しているのではないかと考えていたが、決定打はなかなか得ることはできなかった。いろいろモデルを考え、IL-6 と関節リウマチのような自己免疫疾患の関係を明らかにする努力を模索しつつも失敗の連続で、このことは一日とも私の脳裏を離れることはなかった。1990 年代に、IL-6 受容体を介する情報伝達機構の研究を行い、IL-6 の情報伝達機構に異常をきたす変異 IL-6 受容体 gp130 を発現しているマウスを作成した。これらの変異マウスのなかで、F759 マウスと命名したマウスは、加齢により自然に関節リウマチ類似の関節炎を発症することを見つけた (図12)。最初に報告を受けたときには、にわかには信じられなかった。確かに IL-6 情報伝達機構が異常になって

We the undersigned participants at the conference entitled "Regulation of the Acute Phase and Immune Responses: A New Cytokine" sponsored by the New York Academy of Sciences and the National Foundation for Cancer Research, held in New York City on December 12-14, 1988, recommend that the cytokine previously called "interferon- β_2 ", "26-kDa protein", "B-cell stimulatory factor 2", "hybridoma/plasmacytoma growth factor", "hepatocyte stimulating factor", "interleukin-HP1", and "monocyte granulocyte inducer type 2" be referred to as "interleukin-6". Investigators may use additional synonyms when referring to particular products derived from the interleukin-6 gene.

Kushner, I.	Paul, W. E.	Tosato, G.
Gauldie, J.	Aarden, L. A.	Content, J.
Grieninger, G.	Van Snick, J.	Revel, M.
Clark, S.	Van Damme, J.	Sehgal, P. B.
Fuller, G. M.	Hirano, T.	Koj, A.
Kishimoto, T.	Nordan, R.	Schreiber, G.
Sachs, L.		

図 10 : 1988 年のニューヨーク・アカデミーの主催する国際会議においてインターロイキン 6 (interleukin 6: IL-6) という名称に統一された。

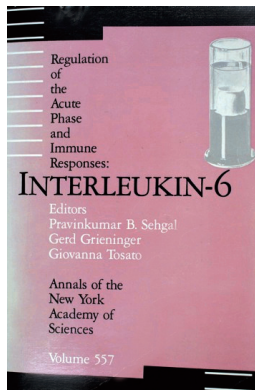


図 11 : ニューヨーク・アカデミサイエンス紀要の表紙 (Ann. New York Acad. Science vol. 557, 1989)

いる F759 マウスは、老化とともに何らかの病変をきたすことは期待してはいたが、関節リウマチのような複数の遺伝子や環境要因がからんでいる自己免疫疾患が IL-6 異常で自然発症することは、願望であっても、考えがたかった。しかし、まさに“事実は小説より奇なり”、まぎれもなく IL-6 異常で関節リウマチ様の関節炎が自然発症した。興奮して眠れない日々が続いた。ついに、IL-6 異常により自己免疫疾患を発症することを証明したのだ。

2008 年は岸本先生らが日本の製薬会社と共同で開発された抗 IL-6 受容体抗体が関節リウマチの薬として世界中で臨床の場に登場するという IL-6 研究の歴史における輝かしい年となった。岸本先生らの一連の研究と平行して行われた我々の基礎的な研究により、抗 IL-6 受容体抗体が関節リウマチに効果があることの実験的根拠を示したのみならず、なぜ IL-6 の異常で関節リウマチなどの自己

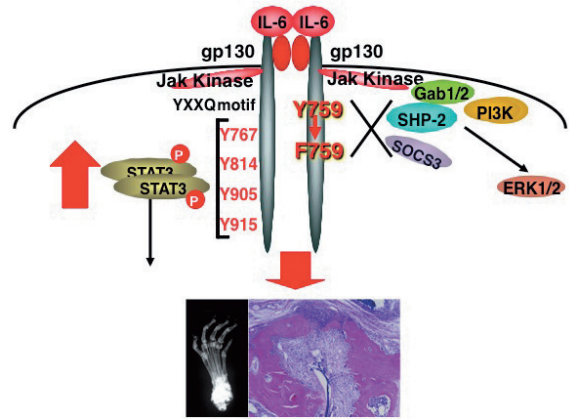


図 12 : F759 マウスと命名したマウスは、加齢により自然に関節リウマチ類似の関節炎を発症

免疫病が発症するかの機序を解明する道が開けた。その後なぜ IL-6 の異常で関節リウマチのような自己免疫病が発症するののかの機構の一端を明らかにすることが出来た。

目の前の山に登りきる

登山家は「どうせ登るのなら高い山に登りたい」と考える。しかし、私たち研究者にとっては、山が高いか低いかは登ってみないことには分からない。その頂上はどこにあるかさえわからない。しかし、「目の前の山に登りきる」ことが重要だ。頂上を目指して歩いているときは、頂上では、どのような景色が展望されるのかは全くわからない。山の頂上に登り切って初めて目の前に新たな景色が広がる。頂上にたつて初めて自分が登った山の高さがわかる。その山は予想に反して低いかもしれないし、高いかもしれない。たとえその山が低くても、目の前に素晴らしい高山がそびえているかもしれない。新たな予期しなかった秀峰がそびえているかもしれない。次にめざす山が見えるはずだ。頂上近くなるとたいていはきつくなりあきらめようとする。頂上近くが、登山において最もしんどい時だ。脱落の危険性が最もあるときだ。現実の登山なら、頂上までの距離は地図にある。しかし研究における、登山では現在何合目にいるかさえ不明である。中途半端でいくつもの研究を投げ出すと、いつまでも中途半端な研究者にしかねない。たとえ 100 回山を登っても、一度も頂上に立ったことがない人は、一度だけ登山して頂上にたった人には決し

て及ばない。たとえ低い山でも頂上に立つことができた人のみが新しい景色を見ることが、更なる展開をつかむことができる。これは研究だけではなく、我々の人生すべてに共通する事だ。

何事につけ、すぐに結果を要求される今の日本社会において、30年間続けてきた極めて基礎的な研究が、結果的に病気の治療薬開発につながったことに大いなる感激を禁じ得ない。本質を極める事が、結局飛躍につながるということは長い人類の歴史が物語っている。目先のことに捕らわれる事なく、中長期的な展望に立ち、物事を語る必要性を、今の日本の科学技術行政や社会情勢をみるにつけ、強く感じる今日この頃である。ひたすら山の周りを巡り歩いても永遠に頂上に到達することはないのである。

胡蝶の夢

すべては、一つのメールから始まった。平成21年1月15日、いつものように朝9時ごろ大学に来てメールチェックをしていたところ、Urgent letter from the Royal Swedish Academy of Sciencesという件名のメールが目飛び込んできた。Urgent letter---、一瞬、迷惑メールの一つかと思った。読んでみると、1月14日の王立スウェーデン科学アカデミーの会議で、コロラド大学のディナレロ教授、阪大の岸本先生、それに私が2009年のクラフォード賞受賞者に選出されたらしい。スウェーデン時間の1月15日午前7時（日本時間15日午後3時）に公表するので、その前に科学アカデミーのPermanent Secretaryのオクィスト教授が国際電話をかけたいので電話番号を知らせてほしいという内容であった。

5月11日ー13日の3日間、クラフォードディ（図2）が



図13：国王から賞状とメダルを贈呈される著者

ストックホルムと大学の町ルンドで開催された。11日は王立科学アカデミーで国王、王妃ご臨席のもと、授賞式が開催された。国王から直々にメダルと賞状をいただき、固い握手を交わした（図13ー16）。アバのダンスィングクイーンの合唱歌が会場に響きわたった。そして、晩餐会、国王と同じテーブルに着席、食後のティータイムは王妃と親しくお話をする機会を得た。2日目はカロリンスカ研究所ノーベル講堂で学術講演会があり、受賞者がそれぞれ50分の講演を行なった。3日目はルンド大学で一般向けの30分の講義（Crafoord Prize Lectures）、学生からの質問、記者



図14：前列向かって左から、著者、岸本先生、国王（カールグスタフ16世）、王妃、ディナレロ教授、クラフォード財団会長、後列向かって左はアカデミー会長、真ん中の女性は選考委員長、右端はアカデミーのオクィスト教授

会見をこなした。ルンド大学では、“How extensive a view from the top of the mountain is!” という演題で講義をおこなった(図 17, 18)。講義内容は近くウェブ上で公開される予定である(<http://www.crafoordprize.se/>)。また平野俊夫のコーナーにも掲載している(平野俊夫コーナー：<http://web.me.com/rcaimolonc/Hirano/Home.html>)。

クラフォードディは私の 30 年の研究者人生が 3 日間に凝縮された決して忘れる事ができない時間であった。莊周のように“胡蝶の夢”を見ていたのか？(図 19) 山村雄一先生の言葉“夢見て行い考えて祈る”(図 20) を胸に 37 年、自己免疫疾患の本質に迫りたいという卒業当時の夢がインターロイキン 6 の発見により現実のものとなった瞬間でもある。

最後に多くの良き共同研究者と山村雄一先生や岸本忠三先生をはじめとする多くの指導者に恵まれたこと、家族の理解があったこと、多くの幸運に恵まれたこと、今日、この瞬間まで研究を続けることができたことを、ただただ感謝するのみ。“天の時、地の利、人の和” が私を今へ導いてくれたことを心の底から思うのみ。



図 15：クラフォード賞賞状



図 16：クラフォード賞メダル

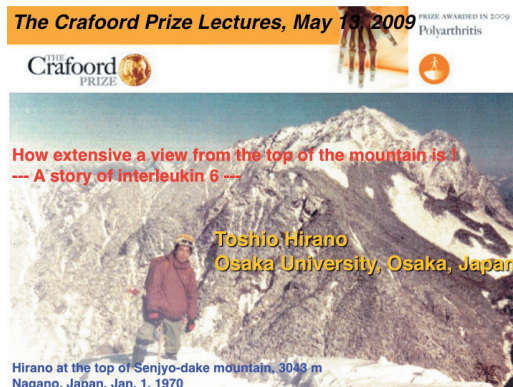


図 17：クラフォード賞講義スライド



図 18：クラフォード賞講義をする筆者、ルンド大学講堂

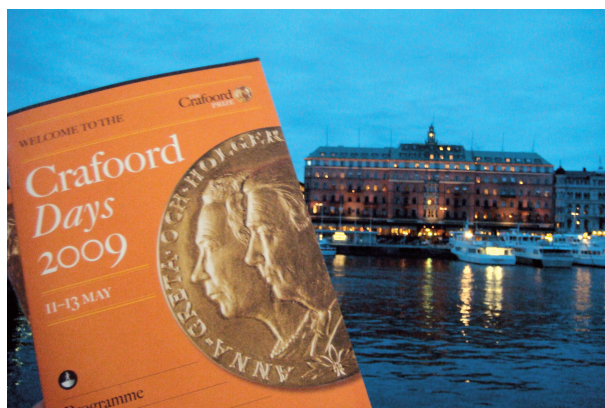


図 19：晚餐会が開催されたグランドホテル（ストックホルム）

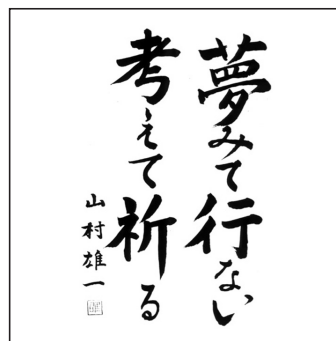


図 20：“夢見て行い考えて祈る” 山村雄一先生（第 11 代大阪大学総長、故人）直筆色紙