



Title	難治性自己免疫疾患における新規治療薬・治療戦略の開発
Author(s)	鎌田, 和郎
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第17027号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17027
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100080
Type	doctoral thesis
File Information	KAMADA_Kazuro_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 鎌田 和郎

学 位 論 文 題 名

難治性自己免疫疾患における新規治療薬・治療戦略の開発

(A novel therapeutic agents and strategies for refractory autoimmune diseases: systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis and psoriasis)

<第一部>

【背景と目的】全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)や多発性硬化症、乾癬は自己免疫の誘導や炎症に関与する T helper 17 cells (Th17), 免疫寛容を維持し炎症を沈静化させる regulatory T cells (Treg)のバランス異常が病態に関与し、それらのエフェクターT 細胞の分化には細胞内代謝が関わっている。我々は細胞内代謝産物であるイタコン酸 (itaconate: ITA)が細胞内代謝の再構成を引き起こし、One carbon 代謝の一部であるメチオニン代謝産物の変動によるエピジェネティックな修飾を介して Th17/Treg imbalance を是正することを示した。しかし ITA は半減期の短さや細胞内への送達性の不確実さから臨床応用が難しい。そこで我々は ITA 添加により変動した One Carbon 代謝に着目し、One carbon 代謝ならびにその下流の自己免疫疾患の新規治療ターゲットを探索した。

【材料と方法】我々の先行研究の RNA sequencing (RNA-seq)の結果を用いて ITA により発現が変動した遺伝子のうち One Carbon 代謝とその下流経路に関与する遺伝子を評価した。その中で Th17, Treg で共通して発現が低下し、T 細胞に関する既報が少なく阻害薬があるものとして遺伝子 X に着目し、X 阻害薬を用いて実験を行うこととした。C57BL/6J マウスの脾臓組織からナイーブ CD4⁺T 細胞を採取し、X 阻害薬添加による Th17, Treg への分化への影響をフローサイトメトリー, reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction 法を用いて検討した。実験的自己免疫性脳脊髄炎(experimental autoimmune encephalomyelitis: EAE)モデルおよびイミキモド誘発乾癬モデルを用いて、X 阻害薬が疾患活動性に与える影響を評価した。さらに X 阻害薬による T 細胞分化制御の機序を解明するため、RNA-seq, メタボローム解析による網羅的解析を行った。

【結果】X 阻害薬により Th17 の分化は濃度依存的に抑制され、Treg の分化は 20 nM の濃度で促進された。Viability は Th17 では 30 nM の濃度で低下した。以上より Viability を低下させずに Th17 分化を低下し Treg 分化を促進する X 阻害薬の至適濃度を 20 nM と設定した。X 阻害薬投与により *Il17a* の発現は低下し、*Foxp3* の発現は上昇した。EAE モデルでは X 阻害薬投与群はコントロール群に比して臨床スコアと体重減少は改善し、脊髄への浸潤細胞数も抑制された。イミキモド乾癬モデルにおいても X 阻害薬投与群はコントロール群に比して臨床スコアが改善し、組織学的に表皮肥厚が抑制された。RNA-seq では Th17, Treg で共通して変動が見られた遺伝子に対し、Gene ontology 解析および Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway 解析を行ったところ、メチオニン代謝を含む複数の代謝 pathway が上位に検出された。メタボローム解析ではメチオニン代謝産物やグルタミン代謝産物の低下や解糖系、クエン酸回路 (tricarboxylic acid cycle: TCA)回路代謝産物の貯留、停滞が示唆された。

【考察】遺伝子 X は de novo プリン体合成経路に関与する酵素をコードする遺伝子である。de novo プリン体合成経路は One carbon 代謝の下流の経路であり、悪性腫瘍の生存や増殖に重要な代謝経路として着目されているが、自己免疫疾患に関する既報はない。今回 X 阻害薬による de novo プリン体合成経路の阻害によりメチオニン代謝や TCA 回路など複数の細胞内代謝経路の再構成が見られた。特にメチオニン代謝における S-アデノシルメチオニンや TCA 回路におけるフマル酸やコハク酸などエピジェネティック修飾に関与する代謝産物の低下がみられ、Th17, Treg の分化に影響を及ぼしていることが示唆さ

れた。

【結論】XはT細胞関連自己免疫疾患の新規治療ターゲットとなりうる。

＜第二部＞

【背景と目的】ループス腎炎 (lupus nephritis: LN)は SLE 患者の約 50%に発生し、一部の LN 患者は治療抵抗性を示して末期腎不全へ進行する。最新の知見では、従来の免疫抑制薬に加えベリムマブやカルシニューリン阻害薬を初期から併用する治療が推奨されている。しかし早期に治療強化すべき予後不良な LN 患者を特定する手法は確立されていない。従って、我々は LN における寛解導入治療期間中の腎予後予測因子を探索することとした。

【対象と方法】2006 年 1 月から 2020 年 12 月に北海道大学病院で診断された LN 患者を対象とした。寛解導入療法開始日をベースラインとし、2, 4, 8, 12, 52 週目の臨床情報を収集した。完全腎寛解 (complete renal response: CRR)は、尿中蛋白/クレアチニン (creatinine: Cr)比が 0.5 g/gCr 未満で、推定糸球体濾過量が 52 週時点で前値より 10%以上悪化していないか、または 90 ml/min/1.73m²以上である事と定義した。

【結果】合計 85 例 (女性 72 例、平均年齢 38 歳)が研究に組み込まれた。52 週時点で 48 例 (56.5%)が CRR を達成した。基準時の血清 Cr と尿蛋白は CRR 群と非 CRR 群で有意差はなかった。基準日からの各期間における CRR 群の血清 Cr 低下率は有意に高く、12 週時点の尿蛋白は CRR 群で有意に低かった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、基準日から 12 週までの血清 Cr 低下率および 12 週時の尿蛋白が 52 週時の CRR の独立した予測因子として同定された。Receiver operating characteristic 曲線に基づくと、12 週時の尿蛋白 <0.8 g/gCr が CRR を予測する最良のカットオフ値と考えられた。

【考察】LN の治療戦略は新規治療薬の開発とともに拡大しているが、全 LN 患者に強力な併用療法が必要なわけではなく、一部の患者にとっては過剰な免疫抑制治療となりうる。本研究で同定された予測因子は従来の LN の標準治療で治療抵抗性である症例を寛解導入期間中の早期に予測し、治療強化を判断する明確な指標となり、患者に対して適切な治療を提供可能となることが期待される。

【結論】血清 Cr の低下と 12 週時点の尿蛋白 <0.8 g/gCr は CRR の独立した予測因子であった。

本研究では第一部では X が T 細胞分化を調節することで T 細胞関連自己免疫疾患の新規治療ターゲットであることを明らかにした。Th17 分化を抑制し、Treg 分化を促進する新たな自己免疫疾患の治療薬となりうる。第二部では LN の予後を寛解導入期間中の早期に予測する因子を同定した。難治性 LN 患者に対し適切な時期に治療を調整する新たな治療戦略になりうる。

これらの基礎的・臨床的研究の成果は将来的に難治性自己免疫疾患患者の予後改善に貢献する可能性をもつと考える。