HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	全身性エリテマトーデスにおける臓器病変の病態解明の研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	清水, 裕香
Description	配架番号：2298
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12557号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66059
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuka_Shimizu_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　清水　裕香

学 位 論 文 題 名
全身性エリテマトーデスにおける臓器病変の病態解明の研究
(Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus)

【背景と目的】全身性エリテマトーデス (SLE) は多彩な己抗体産生および免疫複合体の沈着に特徴づけられる原因不明の全身性自己免疫疾患である。なかでも精神神経ループス (NPSLE) やループス腎炎 (LN) は SLE の重症臓器病変であり患者の QOL を低下させる。近年、ステロイドや各種免疫抑制剤に加え、T 細胞, B 細胞, BAFF, IFNα などを標的とした治療研究が行われているが、SLE は多様な病態を内包するため、各臓器障害における一定した重症度評価基準, 治療判断基準は存在せず、多くの Clinical trial が失敗に終わっている。こうした現状において SLE の予後向上のためには病態解明, 活動性マーカー, 治療方針の確立は重要な課題である。精神神経症状はステロイド治療開始後に出現することも多く、ステロイドの減量を要するステロイド精神病と NPSLE の鑑別が困難となるため、治療に難渋することが多い。そこで第一章では高用量ステロイド投与後に発症した精神神経症状 (PSNP) に着目し、SLE での発症頻度, リスクファクターを検討することで PSNP-SLE の実態解明を目的とした。近年では特異的バイオマーカーの検索のため SLE の末梢血を用いた遺伝子発現の網羅的解析が行われている。第二章からは SLE の病態形成に関与し、新規の診断, 活動性マーカー, 治療ターゲットを模索するため、SLE の末梢血 T 細胞における発現異常分子を明らかにし、臓器障害との関連性の解析を目的とした。SLE の末梢血 T 細胞を用いた Exon array による遺伝子発現の網羅的解析、定量的 PCR による遺伝子量を評価し、発現異常分子の候補を抽出した。その結果、SLE の末梢血 T 細胞で高発現していた IFN 誘導遺伝子である Mx1 (Myxovirus Resistance Protein 1)と SLE 臓器病変との関連を解析することを目的とし、第三章では第一章で示したステロイド精神病との鑑別が重要な NPSLE の血清, 髄液 Mx1 濃度を解析した。SLE のもうひとつの重篤な臓器障害である LN は腎予後の予測, 治療方針決定のため病理組織学的評価が重要であり、第四章では Mx1 の LN の病態形成への関与、また新規病理診断マーカー, 治療ターゲットとなりえるか、Mx1 免疫組織化学染色により検討した。

第一章：SLE における高用量ステロイド投与時に発症した精神神経症状の解析
【方法と結果】入院時には精神神経症状を認めず、PSL 40mg/日以上の大量ステロイドで治療を開始した SLE 患者 146 例、非 SLE 全身性自己免疫疾患患者 162 例を対象とし、単施設後ろ向き観察研究を行った。PSNP 発症頻度は SLE 群が非 SLE 全身性自己免疫疾患群と比較し有意に高頻度であった(24.7% vs. 7.4 %, OR 4.09、95%CI 2.04-8.22, p<0.0001, Fisher's exact test)。多重ロジスティック解析では精神疾患既往および抗リン脂質抗体症候群 (APS) 合併が SLE における PSNP 発症の独立したリスクファクターとして抽出された。PSNP-SLE 患者 36 例と治療前より精神神経症状をきたした *de novo* NPSLE 患者 43 例の比較では PSNP-SLE 群ではびまん性精神神経症候群、なかでも気分障害が多かった。PSNP-SLE 患者の多くが免疫抑制治療強化により改善を得、5 年イベントフリー生存率は PSNP-SLE 群が

de novo NPSLE 群よりも有意に良好であった ($p<0.05$, Log Rank Test) 。

第二章：SLE 患者の末梢血 T 細胞における発現異常遺伝子についての解析
【方法と結果】BILAG (British Isles Lupus Assessment Group)による疾患活動性が比較的高い SLE 患者 8 例と健常人 8 例を 1st array、疾患活動性が比較的低い SLE 患者 6 例と健常人 6 例を 2nd array の対象とし、RNA プールを作製、Exon array (Human Exon GeneChip1.0, Affymetrix) にアプライした。疾患活動性に関わらず IFN 誘導遺伝子である Mx1 と RGS1 (Regulator of G-protein Signaling1) の発現が亢進していた。SLE 患者 34 例、健常人 22 例を対象とし、末梢血 T 細胞における Mx1、RGS1 mRNA 発現量の real-time qPCR による解析では両者は SLE 群で有意に高値であったが、疾患活動性と直接の相関は認めなかった。

第三章：NPSLE と Mx1 の関連性の検討
【方法と結果】NPSLE 患者 27 例と精神神経症状を認めない SLE 患者 (non-NPSLE 患者) 20 例, コントロール群 (器質的神経疾患が否定された患者群) 15 例, 変性疾患 15 例, 多発性硬化症患者 13 例を対象とし、ELISA 法で血清、髄液 Mx1 濃度を測定し、SLE 群で血清, 髄液 Mx1 濃度は有意に高値である結果を得たが、症例数、疾患コントロール群に関節リウマチ, 強皮症を追加した評価では kit の変更により再現性のある一定の結果を得ることができなかった。

第四章：LN と Mx1 の関連性の検討
【方法と結果】LN 患者 16 例と健常人 16 例を対象とし、ELISA 法で PBMC (peripheral blood mononuclear cell) における Mx1 蛋白濃度を測定した。LN 患者 18 例, IgA 腎症患者 18 例, ANCA 関連腎炎患者 10 例を対象とし、腎組織における Mx1 免疫組織化学染色を行った。PBMC の Mx1 蛋白濃度は LN 群が健常人群よりも有意に高値であった。腎組織の Mx1 陽性面積率は LN 群が他の 2 群よりも有意に高値であり、LN 群では免疫抑制治療後に生検した群では、腎組織における Mx1 発現が抑制されていた。PBMC の Mx1 濃度、腎組織の Mx1 発現量は疾患活動性とは相関を認めなかった。

【考察】 第一章では PSNP は SLE に特異的であり、そのリスクファクターとして NPSLE とも共通する精神疾患既往と APS 合併が抽出され、SLE 患者における PSNP はステロイド投与後に顕在化した NPSLE である症例が多い可能性が示唆された。第二章では SLE の末梢血 T 細胞では IFN 誘導遺伝子である Mx1 が高発現しており、新規診断, 治療ターゲットの候補として抽出された。第三章で NPSLE における血清, 髄液 Mx1 濃度の ELISA 法による測定では有意な結果は得られなかった。第四章では SLE 患者の PBMC および LN 腎組織では Mx1 が高発現していることを見出した。活動性 LN においては IFNα の主要産生細胞である形質細胞様樹状細胞の糸球体, 尿細管領域への浸潤や、Mx1 過剰発現による細胞死誘導も報告されている。LN の腎組織局所での Mx1 過剰発現が病態形成に関与することが示唆された。

【結論】PSNP はステロイド投与により顕在化した NPSLE の臨床症状のひとつである。Mx1 は SLE の末梢血および高活動性 LN の腎組織で高発現しており、SLE とくに LN の新規マーカーあるいは治療ターゲットとなりえる。