HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	自己免疫疾患の難治性病態における新たな診断マーカーと治療ターゲットに関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	中村, 浩之
Description	配架番号：2397
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13018号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70828
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroyuki_Nakamura_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　中村　浩之

学 位 論 文 題 名

自己免疫疾患の難治性病態における新たな診断マーカーと治療ターゲットに関する研究
（Novel diagnostic markers and therapeutic targets for refractory autoimmune diseases: antiphospholipid syndrome, systemic sclerosis and rheumatoid arthritis）

【背景と目的】自己免疫疾患とは、本来、非自己を認識し排除する機能をもつ免疫系が自己の正常な細胞あるいは分子を異物と認識し反応することで生じる症候群であり、自己免疫寛容の破綻に起因する疾患の総称である。発症機序はいまだ明らかとなっておらず、多くは慢性の経過で患者の QOL に大きな影響を与え、またときに進行性かつ非可逆的な重要臓器障害をきたす予後不良な病態となりうる。副腎皮質ステロイド剤の登場、種々の免疫抑制剤の開発により、患者の QOL、予後改善が可能となった現在も、長期間の維持療法(特にステロイド) による蓄積性の副作用、治療反応性に乏しい重症例など今も数多くの問題が残っている。またこれら自己免疫疾患の多くは希少疾患であり、一般診療における認知、診断の難しさの問題も生じている。診断の誤り、遅れはそのまま患者の QOL や予後に大きな影響を与える。現在の実臨床における自己免疫疾患の難治性病態として抗リン脂質抗体症候群（APS)、肺動脈性肺高血圧症（PAH)、強皮症（SSc)、関節リウマチ（RA）を取り上げ、これらの病態に対する新たな診断マーカーおよび治療ターゲットの探索を本研究の目的とした。

第一章：高陽性的中率検査の組み合わせによる効率的な抗リン脂質抗体症候群の診断
【方法と結果】APS の診断には分類基準に基づくと 4 種類の固相酵素免疫法検査と複数の凝固検査が必要で、臨床の現場でその煩雑な検査は大きな負担であり、また一般臨床医にとってその結果の解釈は複雑である。近年、APS に特異的な新たな診断マーカーとして抗β -2-グリコプロテインドメイン I 抗体 (aDI) ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (aPS/PT) が期待されており、2005 年から 2013 年の間に北海道大学病院の膠原病外来を受診した自己免疫疾患患者 157 例 (APS 51 例、非 APS 106 例) を対象とし、その診断能を評価した。aDI と aPS/PT の組み合わせは自己免疫疾患コホートにおいて APS 診断の高い陽性的中率を有し、血栓症の予測マーカーである抗リン脂質抗体スコアとの強い相関を認めた。

第二章：抗リン脂質抗体症候群における補体制御因子の解析
【方法と結果】 APS は抗リン脂質抗体が関連した再発性の血栓症や妊娠合併症で、免疫抑制治療に抵抗性であることから対症療法としての抗血栓治療が施行されるに過ぎず、その予防効果も十分ではない。APS において補体活性化が向血栓性を惹起し病態に関与すると考えられているものの補体活性化の機序は不明な点が多い。2000 年から 2013 年に北海道大学病院膠原病外来を受診した自己免疫疾患患者の保存血清を用い、主な補体制御因子である膜補因子蛋白と H 因子を測定した。血清 H 因子値は APS 患者において有意に低下しており、また血清 C3 値と有意な正の相関を認めた。一方、APS 患者の膜補因子蛋白には明らかな異常を認めず、H 因子に対する自己抗体は検出されなかった。

第三章：膠原病性肺動脈性肺高血圧症における血清ハプトグロビン値の検討

【方法と結果】PAH は自己免疫疾患の最も予後不良な合併症の一つであり、その早期発見は非常に重要な課題である。鋭敏な血管内溶血のマーカーであるハプトグロビンは、PAH の病態の一つに想定される肺動脈限局性の血栓性微小血管障害を反映し、新たなバイオマーカーの候補となりうると考えた。2015 年から 2016 年の期間に、北海道大学病院において膠原病性 PAH の診断もしくはその疑いで精査を受けたことのある患者を対象とし、診療録情報を用いて血清ハプトグロビン値と肺動脈圧の関連を検討した。膠原病性 PAH 患者において低血清ハプトグロビン値が有意に高頻度に観察され、また肺動脈圧と強い負の相関関係を認めた。血清ハプトグロビン値は別の溶血マーカーである血清 LDH 値と関連し、また血管拡張療法による肺動脈圧の低下に伴い、血清ハプトグロビン値は正常化した。

第四章：強皮症に対する自家末梢血幹細胞移植の長期成績
【方法と結果】一部の SSc 患者は現行のいかなる治療にも抵抗性で、皮膚および重要臓器に急速な線維化をきたし予後不良な経過を辿る。過去に施行した重症 SSc に対する自家末梢血幹細胞移植 (HSCT) のフェーズ 2 試験結果を、スキンスコアの変化、間質性肺疾患の変化、生存率および有害事象について診療録情報を用いて後ろ向きに検討した。2000 年から 2012 年において 14 名の SSc 患者に HSCT が施行され、8 人の患者で HSCT 施行後半年以内にスキンスコアが半減以上への改善を認めた。6 人の患者は HSCT 後に皮膚硬化または間質性肺疾患が増悪し追加の免疫抑制治療を要した。有害事象は 6 人に生じ、多くは可逆的であったが、そのうち 1 人は重症の心筋症を発症し致死的な経過を辿った。SSc を原因とした死亡は認めず 10 年生存率は 93%であった。またイベントフリー10 年生存率は 40%であった。

第五章：関節リウマチの滑膜増殖におけるシグナル分子発現異常と制御に関する研究
【方法と結果】RA は最も頻度の高い自己免疫疾患の一つで、生物学的製剤の登場は劇的に RA の予後を改善したが、治療抵抗例、また強力な免疫抑制治療に伴う易感染性副作用などの問題が残存している。新たな治療ターゲットの候補として線維芽細胞様滑膜細胞 (FLS) における Ras グアニル放出タンパク質 (RasGRPs) の発現および機能の解析を行った。RA 患者由来の FLS において RasGRP2 の mRNA および蛋白が強く発現していた。一方対照群である変形性関節症患者由来の FLS における RasGRP2 の発現は mRNA、蛋白ともに低かった。生物学的製剤で加療されていた RA 患者由来の FLS では RasGRP2 の発現が低い傾向にあり、VEGF や TGF-β の刺激によって FLS における RasGRP2 の発現は増加した。発現ベクターを用いて RasGRP2 を強制発現させた FLS では Rap-1 の活性化をきたし、細胞の接着、遊走および IL-6 産生能が亢進した。

【考察と結論】第一章では aDI と aPS/PT 検査の組み合わせが、高い APS 診断の陽性的中率と血栓予測マーカーである抗リン脂質抗体スコアとの相関を有することを示し、実臨床における有用な APS の診断ツールとなりえることを示した。また第二章では APS における血清 H 因子低下を明らかにし、補体活性化を通じ血栓形成に寄与している可能性とともに、新たな治療ターゲットとなりえる可能性を示唆した。第三章では膠原病 PAH において血清ハプトグロビン値が新たなバイオマーカーとして早期診断や予後予測に寄与できる可能性を示した。そして第四章では重症 SSc 患者に対する HSCT の長期成績を解析することによって、日本人 SSc 患者に対する HSCT の有用性、忍容性、安全性を明らかにし、新たな治療選択肢となりうることを示した。第五章では RA 患者の FLS に RasGRP2 が高発現していることを初めて見出し、FLS の接着、遊走、IL-6 産生を通じて RA の病態形成に関与している可能性を示した。我々は本研究で得られたこれらの結果を通じて自己免疫疾患の難治性病態に対する新たな診断マーカーや治療ターゲットの候補を提示した。