HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	難治性自己免疫疾患における新規疾患活動性マーカーと治療薬に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	谷村, 瞬
Description	配架番号：2469
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13455号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74716
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shun_Tanimura_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　谷村　瞬

学 位 論 文 題 名

難治性自己免疫疾患における新規疾患活動性マーカーと治療薬に関する研究

(Novel disease activity markers and therapeutic targets for refractory autoimmune diseases: systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis)

【背景と目的】自己免疫疾患は自己免疫寛容が破綻することで、自己の細胞や組織を抗原と認識・反応を起こし臓器・機能障害を来す。ひと昔前においては、そのほとんどが原因不明であったが、現在はリウマチ性疾患・膠原病として病態の解明が進み、新たな治療の進歩は著しいものがある。しかしその中でも、ときに進行性かつ非可逆的な臓器障害を来し、生命予後が不良となりえる病態が存在することもまた事実である。これより病態の解明はもとより、確立した診断・治療ストラテジーを作成するためにも、これら難治性自己免疫疾患のさらなる疾患活動性マーカーや治療薬の発見・開発が必要と考えられる。我々はこうした難治性自己免疫疾患のうち、代表的な疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）と関節リウマチ（RA）に焦点を当てた。SLE は抗 ds-DNA 抗体などの自己抗体が組織に沈着することで全身の臓器に多様な病変が生じる。ステロイドや免疫抑制薬を中心とした治療の開発により、生命予後は改善の一歩を辿っている。しかし依然として SLE の病態は不均一であり患者一人ひとりによって重症度は細かく分けられ、必要な治療メニューに一定のものはない。そのためより早期に診断し、それぞれの患者の重症度を見極めていくことが重要である。今回我々は患者の血漿で測定できるプレセプシン（P-SEP）に注目した。P-SEP とは可溶性 CD14 subtype であり、感染症に伴う敗血症で高値を示すことが証明され、現在は一般診療でプロカルシトニンと同様に、感染症マーカーとして利用されている。我々は SLE の病態から、P-SEP が疾患活動性を反映する可能性に着目し解析を行った。RA は関節滑膜を炎症の主座とする慢性炎症性の自己免疫疾患である。その頻度は膠原病に分類される疾患の中で最も多い。そしてまた膠原病診療の中で、近年最も大きく進歩したのも RA 治療である。2000 年代に入り炎症性サイトカイン遮断治療薬として TNF‐α、IL‐6、CTLA-4 を標的とする治療薬の登場で、RA 治療はパラダイムシフトを迎え、RA の活動性を寛解に導くことが可能となった。しかし高額な治療費、生物学的製剤・免疫抑制薬による感染症等の副作用、そしてそれらを持ってしても依然存在する難治例などの問題が全て解決していないのも現状である。今回我々はスタチンに注目した。スタチンは HMG-CoA 還元酵素阻害薬であり、メバロン酸代謝経路を阻害してコレステロール合成を低下させ、一般的に脂質異常症の治療薬として使用される。しかし近年、スタチンは脂質プロファイル以外に抗炎症効果などの多面的効果（pleiotropic effects)を有していることが多く報告されている。スタチンの RA

における影響に関しても、コホート研究が行われているが、その見解に未だ一定のものはない。これより我々は、スタチンの関節炎抑制効果と機序の解明を目的に研究を行った。

第一章：全身性エリテマトーデス患者における血漿プレセプシン測定の意義

【対象と方法】2012 年 8 月から 2015 年 9 月の間に北海道大学病院の膠原病診療部門を受診した自己免疫疾患患者のうち、疾患活動性が高く免疫抑制治療が必要と判断される、もしくは感染症と診断され抗菌薬治療が必要と判断され、入院加療が必要となった患者 107 人を対象とした。そのうち非感染症 SLE 群（n=22)、感染症 SLE 群（n=13)、非感染症非 SLE 群（n=32)、感染症非 SLE 群（n=40)の 4 群に分けて、血漿 P-SEP 値との関連について解析した。【結果】非感染症群の比較では、SLE 患者は非 SLE 患者に比べ有意に血漿 P-SEP 値が高値であった また非SLE患者の比較では、感染群は非感染群に比べ有意に血漿P-SEP値が高値であったが、SLE 患者の比較では、感染群と非感染症群で有意な差はなかった 。さらに非感染症の SLE 患者の血漿 P-SEP 値は、SLE の疾患活動性指標で用いられている SLEDAI-2K や血清補体価（C3、CH50）と有意な相関関係があり、免疫抑制治療により、その値が改善した。【考察】SLE 患者の疾患活動性の評価、治療効果において、血漿 P-SEP は新規のバイオマーカーに成りえる可能性がある。

第二章：スタチンの関節炎抑制効果と機序の検討

【対象と方法】6-8 週齢の肉眼的関節腫脹を伴わない、オスの env-pX ラットを用いた。11 匹の env-pX ラットのうち、ランダムに選んだ 6 匹にフルバスタチン 4 μg/ml (500 μg/kg) 溶液を 50ml、30 日間連続経口摂取させた。コントロール群として残りの 5 匹には、5%ブドウ糖液 50ml を同様に 30 日間連続経口摂取させた。Day 0 (薬剤投与前)から Day 30 まで継続的に env-pX ラットの足関節の腫脹の有無を肉眼的に観察した。また Day 0、Day 10、Day 20、Day 30 にリウマチ因子（RAPA）の測定と関節超音波検査を行った。Day 30 の観察終了後に、麻酔下の全採血により安楽死させた後に、足関節を採取し組織学的検討を行った。【結果】フルバスタチン投与群はコントロール群と比較して、RAPA の陽性率が低い傾向を示し、関節腫脹の肉眼的評価、組織学的評価において、有意に関節炎の発症を予防した。さらに関節超音波検査では、滑膜内血流シグナルの増加率が、フルバスタチン群で有意に低くかった。【考察】スタチンにおける免疫調整作用と抗炎症効果から関節炎を抑制する可能性がある。

【結論】第一章では自己免疫疾患患者における血漿 P-SEP 値測定を行い、SLE 患者の血漿 P-SEP 値が有意に上昇しており、SLE の疾患活動性と血漿 P-SEP 値は相関していたことから、血漿 P-SEP 値は SLE の新たな診断、治療マーカーの候補となる可能性が考えられた。第二章では関節炎モデルラットを用いた in vivo の実験により、フルバスタチン投与により関節炎を抑制することを示した。しかしスタチンの関節炎抑制機序の解明は未だ不十分であり、エビデンスが不十分なことからも、関節炎の治療薬として用いられていないが、今後さらなる原因究明やエビデンスの構築がなされれば、RA の新規治療薬候補となる可能性が考えられる。