HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	自己免疫疾患における精神神経学的側面と病態生理の関連に関する研究［全文の要約］
Author(s)	阿部, 靖矢
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2642 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14697号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83090
Type	doctoral thesis
File Information	Nobuya_Abe_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文（要 約）

自己免疫疾患における精神神経学的側面と病態生理の関連に関する研究

(Altered neuropsychiatric aspect and pathophysiology in autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus and inflammatory arthritis)

2021 年 9 月

北海道大学

阿部 靖矢

Nobuya Abe

学 位 論 文（要 約）

自己免疫疾患における精神神経学的側面と病態生理の関連に関する研究

(Altered neuropsychiatric aspect and pathophysiology in autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus and inflammatory arthritis)

2021 年 9 月

北海道大学

阿部 靖矢

Nobuya Abe

脳は神経伝達を介して, 生物の循環・呼吸・代謝・免役などを調節することで, 恒常性を維持する方向に働く一方で, 病的状態ではむしろ恒常性破綻をもたらすことがある. 精神・神経疾患においては, 脳の神経生物学的調節が関与しているとする報告は多くみられるが, 全身性自己免疫疾患ではその関与は未だ明らかではない. したがって, 脳機能の点から, 自己免疫疾患を解析することは, 神経免疫学的な新規治療法開発に役立つと考えられ, これをテーマに研究を実施した.

第一章：慢性睡眠障害ストレスの精神神経ループス病態への関与

【背景と目的】

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は妊娠可能年齢の若年女性に好発する自己免疫性疾患であり, 様々な臓器障害を認めることから, 女性達の人生に多大な影響を与えうる. 中でも重要臓器病変である精神神経ループス (neuropsychiatric SLE: NPSLE) におけるびまん性精神神経症状 (diffuse manifestation: dNPSLE) は不安障害, 抑うつ, 精神病やせん妄などの多岐に渡る臨床症状を示し, その病態生理は依然として不明な点が多く, 病態特異的な治療法も確立されていない. 従って, その解明は新規治療法の確立に重要である. 一方で, 多様な心身の変化を誘導する精神・身体ストレスは免疫系へ影響を与え, 臨床研究で自己免疫疾患のリスクであることが示されている. NPSLE においても, ストレスが発症機序に直接関与している可能性があるものの, そのメカニズムは明らかとはなっておらず, 解明することが脳内の細胞を標的とした新規治療・予防法の確立に繋がりうる. 本研究は SLE モデルマウスの精神神経病態において, 睡眠障害ストレスが中枢神経系細胞へ与える影響を解析し, dNPSLE 患者の新規治療・発症予防法の確立を目的とした.

【方法】

SLE モデルマウスとして, 6-8 週齢で雌の MRL/MpJ-Fas^{lpr}/J (MRL/lpr) を, コントロールとして MRL/MpJJmsSlc-+/+ (MRL/MpJ) を使用した. 睡眠障害ストレス (sleep disturbance stress: SD) ケージにマウスを 2 週間配置し, 解析を行った. 行動試験は不安様行動を測定する高架式十字迷路 (elevated plus maze test: EPM) を実施した他, ストレス感受性の脳領域における神経活性化評価目的にリン酸化 cFos (p-cFos) による免疫組織化学, マウス前頭皮質の RNA sequencing (RNA-seq) 法による網羅的遺伝子発現解析, 髄液を用いた Multiplex Cytokine Magnetic Beads Assay, および, Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) 法による蛋白定量, ミクログリア活性化・サイトカイン産生, 神経のシグナル下流因子リン酸化や神経樹状突起の形態学的変化の評価のための flowcytometry (FCM) や Golgi-Cox 染色を実施した. また, 興味分子に対する中和抗体や阻害薬をマウスに持続脳室内または全身投与し, 表現型を評価した. 最後に, 解析対象分子について, dNPSLE 患者, non-dNPSLE 患者と健常者の髄液を用いて ELISA による定量化を, 北海道大学病院と北里大学病院のコホートで実施した. また, 北海道大学病院で脳磁気共鳴画像を撮像した dNPSLE を含む SLE 患者で voxel-based morphometry 法 (VBM) による脳領域容積解析を実施した.

【結果】

EPM で, SD 負荷 MRL/MpJ では不安様行動は増したが, SD 負荷 MRL/lpr ではむしろ不安様行動が有意に減少した. ストレス感受脳領域の中で, 内側前頭前皮質 (medial prefrontal cortex: mPFC) に着目し, SD 負荷 MRL/lpr では, p-cFos 陽性細胞は他のマウス群と比べて有意に増加した. PFC の RNA-seq で, SD 負荷 MRL/lpr で特異的変動のある 3124 遺伝子を同定し, 発現亢進した 1863 の遺

伝子はパスウェイ解析でサイトカイン相互作用などの炎症に関連していた. 炎症関連遺伝子に注目すると, *H2-Eb1*, *Nos2* や *Il12b* などのミクログリア活性化遺伝子の発現亢進と *Arg1* などの不活性化遺伝子の発現減少を認めた. SD 負荷 MRL/lpr の髄液では, *Il12b* にコードされる IL-12/23p40 の濃度が有意に高値であった. SD 負荷 MRL/lpr で, ミクログリア活性化やミクログリアの IL-12/23p40 産生亢進が確認され, ニューロンの IL/12-23p40 下流シグナルである Stat4 のリン酸化亢進と神経樹状突起スパイン密度上昇を認めた. IL-12/23p40 中和抗体の脳室内投与や Tyk2 阻害薬の投与により, SD 負荷 MRL/lpr の上記の表現型はキャンセルされた. ヒト検体を用いた検討では, 2 病院のコホートにおける SLE 患者の髄液で, dNPSLE 患者が non-dNPSLE 患者よりも IL-12/23p40 は高値だった. 最後に VBM 解析で, dNPSLE 患者は non-dNPSLE 患者に比べ, 有意な mPFC 萎縮を認めた.

【考察】

IL-12/23p40 中和抗体や Tyk2 阻害薬は既に他疾患で臨床応用されており, SLE 患者の新規治療薬となる可能性がある. また, mPFC は NPSLE 患者で構造変化や代謝異常が報告されている脳領域で, dNPSLE でみられる脱抑制性の精神異常と関連があると考えられる. dNPSLE 患者でみられるグルココルチコイドによる精神症状増悪も mPFC 機能障害が誘発されているかもしれない. すなわち, SLE ではその背景にサイトカインによる向炎症状態がある. これにストレス誘導性 IL-12/23p40 に加わり, 更にプライムされるミクログリアや神経細胞が, dNPSLE の表現型に関わる可能性がある. IL-12/23 シグナル経路阻害は dNPSLE の治療標的となりうることが示唆された.

【結論】

SLE モデルマウスにおいて, ストレス誘導性 IL-12/23 シグナル経路はミクログリア活性化や神経形態学的変化を誘導した. dNPSLE 患者でも, IL-12/23p40 発現亢進が示唆され, この経路を標的とした治療は dNPSLE の新たな治療選択となりうる.

第二章：炎症性関節炎における安静時脳機能的結合と疾患活動性の連関

【背景と目的】

炎症性関節炎 (Inflammatory arthritis: IA) の疾患活動性評価と治療方針決定のためには, 炎症状態評価と同様に患者個人の疼痛感受性を理解することが重要である. しかし, 患者の痛覚に関する脳機能と治療感受性の関連性を評価する方法は確立されていない. 近年, 脳機能と患者の疼痛感受性や末梢炎症状態との関連が示唆される研究が散見されていることから, 安静時脳機能的 MRI (resting-state functional MRI: rs-fMRI) を用いて, IA 患者の臨床指標や生物学的製剤治療による治療反応性と脳機能的連関との相関を評価し, 新たな神経生物学的指標を作成することを目的とした.

【方法】

疾患特異的脳機能的連関の変化を同定し, 抗リウマチ治療への有効性の予測性を評価するために, 炎症性疼痛を有する IA 患者, 非炎症性疼痛を有する変形性関節症 (osteoarthritis: OA) 患者および疼痛を有さない健常対照者の rs-fMRI データを分析することで, IA 患者における炎症性疼痛と関連がある脳領域を導出した. また, この導出した脳領域における静的および動的脳機能的連関指標を治療反応性に応じて 2 つのデータセットで検証した.

【結果】

IA 患者では, OA 患者や健常者と比べて, 左島皮質 (insular cortex: IC) と前帯状皮質 (anterior cingulate cortex: ACC) の静的脳機能的連関が有意に減少していた. 左 IC の詳細領域である左前長島回と ACC の静的機能的結合は, IA 患者の中でも治療に反応が得られた患者群において治療無効群と比べると有意に高値であり, 抗リウマチ薬の治療効果を予測できた. これは 2 つ目の検証データセットでも同様の結果だった. また, 脳皮質領域間の動的機能的連関はクラスター解析により, 代表的に 4 パターン存在することが判明し, 中でも皮質間機能的連関のパターンであるクラスタパターンの出現率が高い程, 生物学的製剤の治療反応性が良好だった. 皮質間機能的連関の中には左前長島回と ACC も含まれ, この動的脳機能的連関値の推移もまた治療反応群で有意に高値で推移し, 検証データセットでも同様だった.

【考察】

IC と ACC は大脳辺縁系に含まれ, 自律神経, 代謝, 免役の状態を推定・調和するための身体の生理学的状態に対する感覚である「内受容感覚」に関わる. IA 患者における ACC-IC 間の機能的結合の低下は, 身体の恒常性維持に関連する感受や予測運動の異常から, 適切な抗リウマチ治療にもかかわらず疾患活動性の持続や治療満足度の低さへと繋がっている可能性がある.

【結論】

安静時脳機能的連関の違いは, 疾患活動性や病態, 治療反応性を推測する手段となりうる. また, IA 患者の適切な治療予測を可能にする有用な臨床的意思決定手段となるかもしれない.

自己免疫疾患における精神神経機能と病態との関連を解析することで, 新たな病態生理の解明と治療標的, および神経生物学的マーカーの発見につながりうる.