



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	全身性エリテマトーデスの難治性病態における新規治療戦略の探索 [全文の要約]
Author(s)	竹山, 脩平
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。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16545号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95993
Type	doctoral thesis
File Information	TAKEYAMA_Shuhei_summary.pdf



学 位 論 文 (要約)

全身性エリテマトーデスの難治性病態における
新規治療戦略の探索

(A novel therapeutic approach for
refractory organ involvement in systemic lupus erythematosus)

2025 年 6 月

北 海 道 大 学

竹 山 脩 平

膠原病は、自己免疫応答の異常を共通の病態基盤とする全身性自己免疫疾患の総称である。その多くは慢性の経過で様々な臓器障害を引き起こし、患者の健康 QOL (quality of life) や生命予後に大きな影響を与えることがあるが、近年の診断技術の向上やグルココルチコイド・免疫抑制薬による治療の進歩により、膠原病の治療成績は飛躍的に向上した。しかしながら、依然として診療や治療に難渋する病態が存在し、寛解達成後の維持療法における長期的な管理方針など、膠原病診療における unmet needs は依然として残されている。本研究では膠原病の難治性病態の診断・治療法の解明を目的とし、その中でも全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) の精神神経症状である精神神経ループス (neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: NPSLE) と、SLE の治療方針に焦点を当てた。

<第一部 精神神経ループスにおけるミクログリアの病態関与>

【背景と目的】SLE は様々な臓器が障害される全身性自己免疫疾患である。診断技術、グルココルチコイド・免疫抑制薬による治療の進歩、ガイドラインの整備により、SLE の治療成績は近年飛躍的に向上したが、依然として難治症例や診療における多くの unmet needs が存在する。さらなる治療の精緻化のため、基礎および臨床研究双方の進展が求められている。SLE の重篤な臓器病変の 1 つである NPSLE は、中枢神経および末梢神経を侵し、精神症状、びまん性あるいは局所的な神経症状を呈する症候群であり、再燃や認知機能障害の残存などにより患者の健康 QOL を著しく低下させ、ループス腎炎と同様に生命予後に関連する因子として知られている。NPSLE の病態は完全には解明されていないが、近年ミクログリアの関与が示唆されている。我々のグループでは、SLE モデルマウスである MRL/lpr マウスが異常行動を示し、同マウスから分離したミクログリアが異常活性化し、炎症性サイトカインの分泌や食食機能が亢進していることを示していた。しかし、病態の全容は依然として不明で、ミクログリアを標的にした治療は実用化されていない。そこで、NPSLE モデルマウスから分離したミクログリアを用いて、治療ターゲットとなり得る分子を同定することを目的とし、本研究を実施した。

【材料と方法】NPSLE モデルマウスである MRL/lpr マウス、コントロールマウスである MRL/MpJ マウスから磁氣的細胞分離法によりミクログリアを分離し、得られた検体において RNA シークエンシング解析 (RNA-Seq) を実施した。ミクログリア活性化に関与する候補遺伝子を探索し、選定された遺伝子のミクログリア特異的かつタモキシフェン投与依存的なコンディショナルノックアウト (conditional knock out: cKO) マウスを *Cx3cr1^{CreERT2}/+* マウスを用いて作成した。候補遺伝子の cKO マウスおよびコントロールマウスから分離・培養したミクログリアにおいて、Real-time PCR 法により炎症性サイトカインの発現量を解析し、蛍光免疫染色により蛍光ビーズの食食率を評価

した．そして，NPSLE の徴候としての行動異常に対する候補遺伝子の関与，候補分子の阻害薬の治療効果を検討するため，イミキモド塗布によって行動変容を誘導した候補遺伝子の cKO マウスおよびコントロールマウス，候補分子の阻害薬または溶媒を体内に留置した浸透圧ポンプを用いて脳室内持続投与した MRL/*lpr* マウスにおいて，行動解析試験を施行した．

【結果】RNA-Seq では，MRL/MpJ と比較し MRL/*lpr* において 1022 遺伝子が有意に変動していた．発現が上昇していた 887 遺伝子のうち上位に検出された *Phosphodiesterase 1b* (*Pde1b*) に着目し，ミクログリア活性化への関与について評価することとした．*Pde1b* cKO マウスから分離したミクログリアでは，コントロールマウスから分離したミクログリアと比較し，炎症性サイトカイン (*Tnf*, *IL6*, *Il1b*) の発現が有意に低下し，蛍光ビーズの食食率が有意に低下していた．Novel object recognition 試験において，イミキモド塗布 *Pde1b* cKO マウスでは，イミキモド塗布コントロールマウスと比較し，新奇物体探索時間が有意に延長しており，イミキモドによって障害された視覚的認知記憶が改善していた．また，PDE1B 阻害薬投与 MRL/*lpr* マウスでは，溶媒投与 MRL/*lpr* マウスと比較し，新奇物体探索時間が有意に延長しており，PDE1B 阻害薬の視覚的認知記憶障害に対する治療効果と考えられた．

【考察】PDE は cyclic adenosine monophosphate (cAMP) や cyclic guanosine monophosphate (cGMP) の細胞内濃度を調節する加水分解酵素の 1 つであり，PDE1B は主に脳に分布する PDE のサブタイプの 1 つである．cAMP や cGMP は細胞内代謝や，記憶や認知を含む神経学的機能を調整する重要なセカンドメッセンジャーであり，特に cAMP はマクロファージにおいて食食などの自然免疫機能や向炎症性経路を抑制的に制御することが知られている．cAMP を分解する PDE1B の活性化は，ミクログリアの活性化を通じて NPSLE の病態形成に関与することが示唆された．

【結論】PDE1B の遺伝子欠損ならびに薬物的阻害によりミクログリアの活性化が抑制され，行動異常の改善が認められた．PDE1B を標的とした治療は，ミクログリアの活性化抑制を介して NPSLE の新たな治療となり得る．

＜第二部 全身性エリテマトーデス患者におけるヒドロキシクロロキンの用量と継続率との関係＞

【背景と目的】SLE 診療における目標は，生命予後の改善，臓器障害の予防，健康関連 QOL の適正化である．この目標達成のため，疾患活動性を低く抑え再発を予防することが重要であるが，薬剤とりわけグルココルチコイドの有害事象としての臓器障害も予防すべきであり，長期的な観点でグルココルチコイドに依存しない治療法の確立が待たれる．ヒドロキシクロロキン (hydroxychloroquine: HCQ) は各国のガイドラインにおいて，全 SLE 患者において投与を考慮するよう推奨されている重要な治療薬で

ある。それは、HCQ は SLE の疾患活動性の低下、再発の予防、臓器障害のリスク低下、長期的なグルココルチコイド必要量の低下、長期予後の改善といった効果があると考えられているためである。一方で何らかの有害事象のため継続できない患者が一定の割合で存在し、HCQ 継続の可否は SLE 診療における重要な問題である。HCQ 長期投与に伴う有害事象である網膜症の発症リスクに関する報告に基づき、欧州リウマチ学会では実測体重あたり 5 mg/kg/日 を目標とした用量設定が推奨されている。しかし、SLE における HCQ の有効性は、理想体重あたり 6.5 mg/kg/日 で設定された臨床研究に基づいており、HCQ 低用量投与の有効性についてはわかっていない。本邦の添付文書では、身長から算出する理想体重に基づき 6.5 mg/kg/日 に用量設定されており、欧米人よりも BMI (body mass index) が小さい傾向のある日本人においては、実測体重あたりの投与用量が多くなる場合がある。そこで、本研究では HCQ 用量が継続率や効果に与える影響に関して調査し、実測体重あたりの HCQ 用量に基づいた解析も行った。

【対象と方法】 2015 年 1 月から 2020 年 12 月までに北海道大学病院において HCQ を処方された SLE 患者を本研究に組み入れ、HCQ 開始日から中止日または最終受診日まで後方視的に観察した。まず、全患者において、Kaplan-Meier 法により継続率を解析し、HCQ 中止を予測する因子を同定するため、HCQ 開始時の臨床情報を Cox 比例ハザードモデルにより解析した。続いて、HCQ 開始時の実測体重に基づき、全患者を低用量群 (< 5 mg/kg/日) と高用量群 (≥ 5 mg/kg/日) の 2 群に分割し、継続率を比較した。最後に、観察期間中に免疫抑制薬や生物学的製剤を追加されていない患者において、低用量群 (< 5 mg/kg/日) と高用量群 (≥ 5 mg/kg/日) の 2 群に分割し、HCQ 開始時と開始後 1 年時点におけるグルココルチコイド投与量、血清学的活動性 (低補体血症、抗 dsDNA 抗体価の上昇) を解析し、HCQ の有効性を比較した。

【結果】 231 名 (女性 207 名、男性 24 名) の SLE 患者が本研究に組み入れられた。そのうち、48 名 (20.8%) において HCQ 投与が中止され、全組入患者における 1 年および 2 年継続率は 80.1%であった。実測体重あたりの HCQ 用量および薬剤アレルギー歴が、HCQ 中止を予測する独立したリスク因子として同定された (それぞれハザード比 = 1.29 [1.02–1.62], 2.24 [1.18–4.26], いずれも $p < 0.05$)。続いて、全患者を低用量群 (< 5 mg/kg/日, 162 名) と高用量群 (≥ 5 mg/kg/日, 69 名) の 2 群に分割したところ、低用量群は高用量群よりも有意に継続率が高かった (1 年継続率: 83.2% vs. 72.8%; $p < 0.05$)。観察期間中に免疫抑制薬や生物学的製剤を追加されなかった 179 名においては、低用量群 (< 5 mg/kg/日, 125 名), 高用量群 (≥ 5 mg/kg/日, 54 名) とともに HCQ 開始後 1 年時点で、SLE の血清学的活動性が低下 (血清補体価の上昇, 抗 ds-DNA 抗体価の低下) とグルココルチコイド使用量の低下を認め ($p < 0.05$)、両群とも同等の有効性を示したと考えられた。

【考察】 SLE 治療における HCQ の減量や中止と SLE 再燃リスクの関係は確立されておらず、報告によって対立する結果が示されている。その背景として、患者毎の内服アドヒアランスや人種間の薬物代謝の違いが影響している可能性が考えられている。アジア人は欧米人と比較して HCQ の内服アドヒアランスが優れていると報告されており、薬物代謝酵素の遺伝子多型や血中代謝物濃度との関連が指摘されている。日本人においては低用量の投与でも十分な治療効果を有する可能性があり、安全に継続する観点からも有用である可能性がある。

【結論】 BMI の低い日本人患者においてより確実に HCQ を継続するため、実測体重に基づいた低用量投与 (< 5 mg/kg/日) が有用な選択肢である。

<総括>

膠原病の中でも難治性病態が存在する SLE を対象とした 2 つの研究を通して、病態の解明や診療の向上の一助となる研究となった。このような標的臓器や細胞特異的な治療法、グルココルチコイド減量効果のある薬剤の使用戦略の発展は、グルココルチコイドに依存しない治療戦略の確立に向けた一助となると考える。今後さらに研究を重ねることが難治性疾患患者の利益になると考える。