



Title	全身性エリテマトーデスへのメチルプレドニゾロンパルスが好中球細胞外トラップ形成および大腿骨頭壊死に及ぼす影響
Author(s)	小川, 帆貴
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第16816号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16816
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99661
Type	doctoral thesis
File Information	Hodaka_Ogawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（保健科学）

氏名：小川帆貴

学位論文題名

全身性エリテマトーデスへのメチルプレドニゾロンパルスが
好中球細胞外トラップ形成および大腿骨頭壊死に及ぼす影響

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は免疫複合体 (immune complex: IC) の組織沈着を特徴とし、全身の様々な臓器・組織に多彩な異常をきたす疾患である。SLE の重症例に対する治療法としてメチルプレドニゾロン (methylprednisolone: mPSL) パルス療法がある。mPSL パルス療法は、短期間に多量のステロイドを静脈投与する治療法で、大きな治療効果が認められる。その一方で、大腿骨頭壊死 (osteonecrosis of the femoral head: ONFH) の発生リスクを上昇させるという負の側面もある。ONFH とは、大腿骨頭への血流が遮断されることで骨細胞が壊死し、股関節痛や骨頭の圧壊をきたす疾患である。ONFH 患者においては、股関節機能障害による quality of life (QOL) の低下や長期間の治療による経済的負担の増加が問題となっているが、病因の解明及び予防法の確立には至っていない。一方、先行研究により ONFH の発生には好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) が関与していることが分かっている。NETs は感染などの刺激によって活性化された好中球が細胞外に放出する網状構造物である。この網状構造物は、ミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase: MPO) や好中球エラスターゼなどの様々な好中球細胞質内抗菌タンパクによって装飾された deoxyribonucleic acid (DNA) 線維である。NETs は生体内に侵入した細菌等を捕捉して殺菌する役割を担い、生体防御に不可欠な自然免疫システムであるが、過剰な形成や分解不全による組織への蓄積が生じると、細胞障害や微小循環障害、自己免疫疾患などの原因となる。本研究では、SLE への mPSL パルス療法が NETs 形成を誘導するか、その結果として ONFH が発生するか、明らかにすることを目的として、SLE マウスモデルを用いた実験系を構築した。

第 1 章では、正常 BALB/c マウスにイミキモド (imiquimod: IMQ) を投与して SLE を誘発した。IMQ は toll-like receptor (TLR) 7 のアゴニストであり、過剰量を投与することによりマウスに SLE を誘発する。この SLE マウスモデルに mPSL をパルスしたところ、大腿骨周囲組織及び腎糸球体における NETs 形成好中球の増加が確認された。明らかな ONFH は発生しなかったが、大腿骨頭軟骨において hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) の発現が増加し、大腿骨頭の虚血が示唆された。解剖時に採取したマウス血漿のプロテオーム解析の結果、mPSL をパルスした SLE マウスモデルにのみ特異的に増加したタンパクとして、prenylcysteine oxidase 1 (PCYOX1) を同定した。PCYOX1 は、*in vitro* において基質である farnesylcysteine (FC) と反応することで過酸化水素 (hydrogen peroxide: H₂O₂) を産生し、NETs 形成を誘導した。また、*in vitro* における PCYOX1 と FC による NETs 形成は、IMQ と mPSL の添加により相乗的に増加した。さらに、PCYOX1 のもう一つの生成産物である farnesal も、*in vitro* において濃度依存的に NETs 形成を誘導することが確認された。

第 2 章では、第 1 章の研究において、SLE マウスモデルに対する mPSL パルスが NETs 形成の

亢進を誘導し、大腿骨頭の虚血を誘導したにも関わらず明らかな ONFH の発生が認められなかった理由として、NETs 形成亢進の程度が十分ではなかった可能性を考慮し、これを増強させる方策を立てた。第 1 章において SLE マウスモデルへの mPSL パルスが誘導する NETs 形成に関与する因子として同定した PCYOX1 は、血中ではリポ蛋白質、特に very low-density lipoprotein (VLDL) に豊富に存在することから、高脂血症マウスに SLE を誘発し、mPSL をパルスすれば、PCYOX1 の増加による NETs 形成のさらなる亢進から微小循環障害が増悪し、ONFH の発生に至るのではないかと考えた。そのため、第 2 章では、BALB/c マウスに代えて、*ApoE* 遺伝子の自然変異を有し高脂血症を自然発症する C.KOR/StmSlc-ApoE^{shl} マウスを用い、第 1 章と同様の実験を行った。その結果、SLE を誘発した ApoE 変異高脂血症マウスへの mPSL パルスは、トリグリセリド (triglyceride: TG) を含む VLDL を著明に増加させた。VLDL の増加に一致して血漿中の PCYOX1 濃度が有意に増加し、循環血液中の NETs 形成好中球も有意に増加した。さらに、大腿骨頭周囲結合組織中の小血管内においても NETs 形成好中球の集積が観察され、ONFH の発生が確認された。

SLE の重症例に対する治療法である mPSL パルス療法は高い治療効果が認められる一方で、ONFH の発生リスクが増加することが解決すべき課題である。本研究で得られた結果は、SLE に対する mPSL パルス療法が NETs 形成を誘導し、微小循環障害から ONFH を引き起こす可能性を示唆しており、この NETs 形成に PCYOX1 が関与している可能性が示された。さらには、高脂血症が SLE に対する mPSL パルス療法後の ONFH 発生のリスク因子となる可能性を示した。

PCYOX1 は、血管内皮細胞上の FC と反応することで NETs 誘導活性を持つ H₂O₂ と farnesal を産生する。好中球は血管内皮細胞に接触しながら血中を循環することから、血管内膜上で産生された H₂O₂ や farnesal によって循環 NETs が誘導された可能性が考えられる。ApoE 変異高脂血症マウスでは、PCYOX1 の増加が血管内膜上で産生される H₂O₂ や farnesal の増加につながり、循環 NETs 量を著増させた結果、微小循環障害が増悪し、ONFH の発生に至ったと推測される。

本研究は、SLE に対する mPSL パルス療法の副作用として生じる ONFH の病態形成に、PCYOX1、FC、H₂O₂、farnesal、NETs が関与していることを初めて明らかにした。また、高脂血症がその増悪因子となることも示した。これらは、SLE に対する mPSL パルス療法後の ONFH 発生を回避するための新規戦略考案に資する重要な知見である。