

全身性エリテマトーデスに対する個別化医療の開発

北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科

河野 通仁

【研究目的】

全身性エリテマトーデス(SLE)は若年女性に多く、腎臓や神経、皮膚など様々な臓器病変を伴う代表的自己免疫疾患のひとつである。T細胞、B細胞の異常が報告されているが、病態は未だ不明でステロイドや免疫抑制剤などの非特異的治療に頼っている。SLEに対して数多くの新規薬剤の治験が行われたが、多くは失敗に終わっている。この原因はSLEが heterogeneous な疾患群であることが考えられ、SLEを subgroup 化し病態に則した治療を行うことが必要であると考えられる。

細胞内代謝の主要な経路としては解糖系、glutaminolysis、脂質代謝がある(図1)。細胞内代謝は細胞の分化、機能、細胞死に重要である。しかしSLEに関する細胞内代謝の研究は極めて少ない。申請者はSLEにおけるT細胞の細胞内代謝を研究しSLEにおいて解糖系とglutaminolysisが治療ターゲットになることを示した(Kono M et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018, Kono M et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018, Kono M et al. *JCI Insight*. 2019, Kono M et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019)。しかしどのような患者にこれらの治療効果があるかは未だ不明である。本研究では、SLE患者から採取したT細胞、B細胞について、それぞれのサブセットの割合、RNAseqを用いた遺伝子発現量、細胞内代謝の測定を行う。それらを臨床経過、予後、治療反応性の情報とあわせて解析することで、SLEをいくつかの subgroup に分け、さらに細胞内代謝を標的とした新たな個別化治療を見出すことを目的とした。

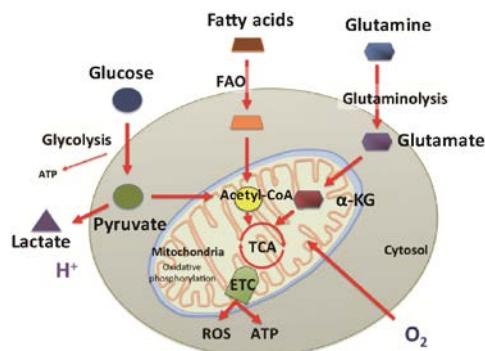


図1 細胞内代謝の主要経路

細胞内代謝には解糖系(glycolysis)、glutaminolysis、脂肪酸代謝(FAO)が主要経路である。

【方法】

健康者18名ならびにSLE患者23名の末梢血から末梢血単核球を比重分離法で採取し、フローサイトメトリーでT helper 1 (Th1)、Th2、IL-17産生CD4陽性T細胞(Th17)、制御性T細胞(Treg)、1型移行期(T1)B細胞、2型移行期(T2)B細胞、3型移行期(T3)B細胞、Naïve B細胞、unswitched memory B細胞、switched memory B細胞、mature B細胞、B-1 B細胞、Plasma細胞の割合を測定し、さらにこれらのサブセットの sortingを行った。

【結果】

まずT細胞のサブセットについて検討したところ、SLE患者ではCD3陽性細胞の割合が減少し、Th17細胞の割合が増加していた(図2)。

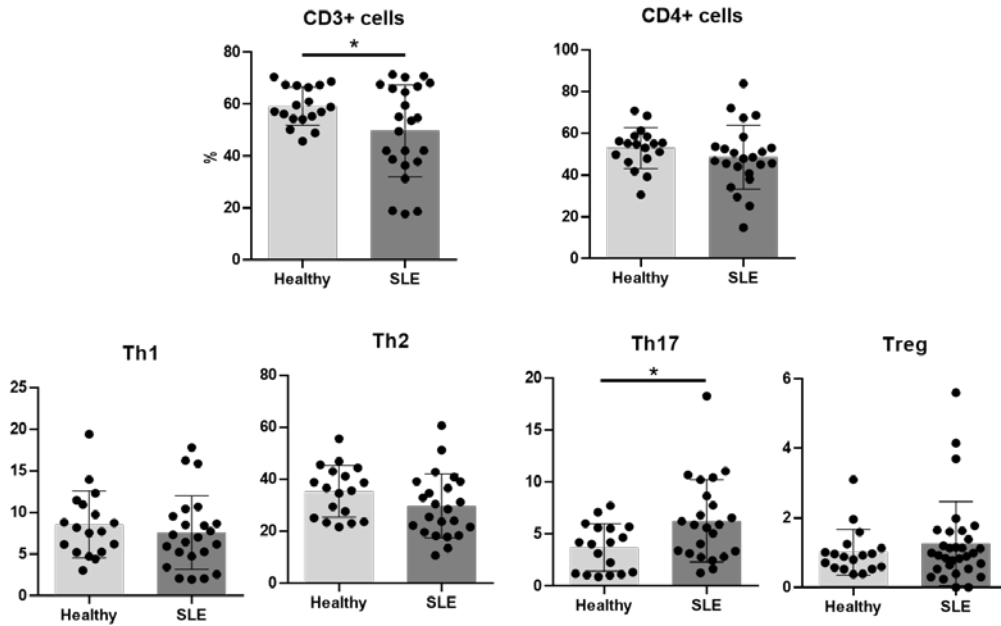


図2 健常者ならびに全身性エリテマトーデス(SLE)患者のT細胞サブセットの割合

健常者ならびにSLE患者の末梢血から末梢血単核球を比重分離法で採取し、フローサイトメトリーでTh helper 1 (Th1)、Th2、IL-17産生CD4陽性T細胞(Th17)、制御性T細胞(Treg)の割合を測定した。

t-test, *; $p < 0.05$

次にB細胞サブセットについて検討したところ、CD19陽性細胞の割合はSLE患者で増加しており、unswitched memory B細胞の割合はSLE患者で低下していた。そのほかT1 B細胞、T2 B細胞、mature B細胞、B-1 B細胞、plasma細胞の割合がSLE患者で増加傾向であった(図3ならびに図4)。

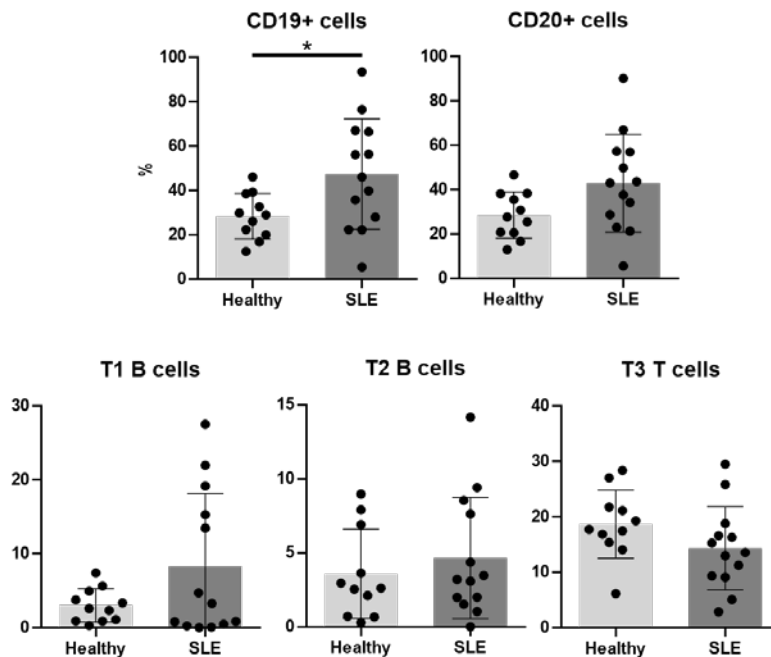


図3 健常者ならびに全身性エリテマトーデス(SLE)患者のB細胞サブセットの割合

健常者ならびにSLE患者の末梢血から末梢血単核球を比重分離法で採取し、フローサイトメトリーでTB細胞サブセットの割合を測定した。t-test, *; $p < 0.05$

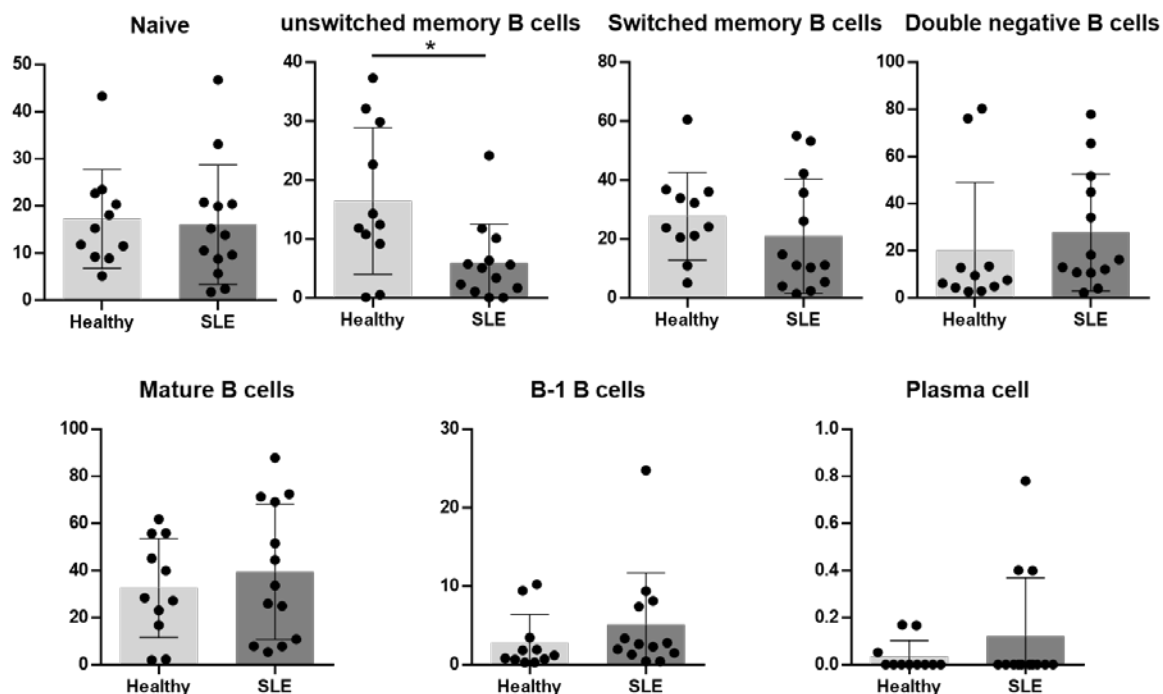


図4 健常者ならびに全身性エリテマトーデス (SLE) 患者のB細胞サブセットの割合

健常者ならびにSLE患者の末梢血から末梢血単核球を比重分離法で採取し、フローサイトメトリーでTB細胞サブセットの割合を測定した。t-test, *; $p < 0.05$

【考察、今後の展望】

本研究により、SLE患者ではTh17の割合が増加していること、CD19陽性B細胞が増加し、unswitched memory B細胞の割合が低下していることが明らかとなった。また、有意差がつかないが、傾向の見られているサブセットもあり、今後はさらに検体数を増やして検討を行っていく予定である。また、特定のサブセット毎に相関が認められるものもあり、今後機能解析も考慮していく。T細胞、B細胞の詳細なサブセットごとのsortingは終了しており、今後サブセットごとのRNA sequencingなどを行い、このようなサブセットの異常がおきる原因を明らかにしていく予定である。また、細胞内代謝に注目した解析を追加し、細胞内代謝という新たな視点からSLEの病態解明を行っていきたい。さらにこれらの患者の臨床症状、治療反応性などと統合的な解析を行うことで、SLEをサブグループに分けられないか検討を行っていく予定である。

【謝辞】

本研究にご参加いただいた患者様ならびに健常者の方々に心より感謝申し上げます。また、研究の遂行にご協力いただいた工藤友喜さんにも心より感謝申し上げます。最後になりましたが、本研究の助成をいただいた公益財団法人アステラス病態代謝研究会に心より感謝申し上げます。貴会の益々のご発展を祈念いたします。