

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をサブグループ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。

本研究では、SLE患者から採取した末梢血単核球について、免疫細胞のサブセットの割合、Olinkを用いた血清の炎症性サイトカイン/ケモカインのプロテオーム解析を行う。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をいくつかのサブグループに分け、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。

【方法】

2020年から2021年にかけて北海道大学病院を受診したSLE患者のうち、研究に同意をいただいた計34名及び健常者(Healthy control: HC) 10名の血清を用いて、炎症関連タンパク質の高感度プロテオーム解析を施行した。得られた結果と、SLEの疾患活動性評価の指標であるSLE Disease Activity Index (SLEDAI)をはじめとする各種臨床データとの相関解析から、SLEのバイオマーカータンパク質を探索した。さらに同患者及びHCの末梢血単核球を用いて、45種の免疫細胞サブセットの割合をフローサイトメトリーで測定し、バイオマーカータンパク質との関連性を評価した。さらに炎症タンパク質の結果を用いてSLE患者をサブグループ化し、その特徴について検討した。

【結果】

SLE患者34名（女性31名）の年齢（中央値）は40歳、SLEDAI（中央値）は6.0であった。プロテオーム解析では計368種の炎症関連タンパク質が検出され、SLE-HC間で82種に有意差を認めた。うちSLEDAIと14種で正の相関（ $r > 0.4$ ）、4種で負の相関（ $r < -0.4$ ）を認めた。我々はその中から、SLEDAIと正の相関があり、その他の炎症性サイトカイン産生を誘導するタンパクAに着目した。血清タンパクAはSLEDAIと相関を認めた（ $r = 0.48$ 、 $p < 0.01$ 、図1）。

血清タンパクA値は、活動性の低いSLE患者（SLEDAI4）でもHCと比べ有意に上昇していた。また補体ならびに抗ds-DNA抗体が正常値のSLE患者においても、90.9%でタンパクAが陽性となった。

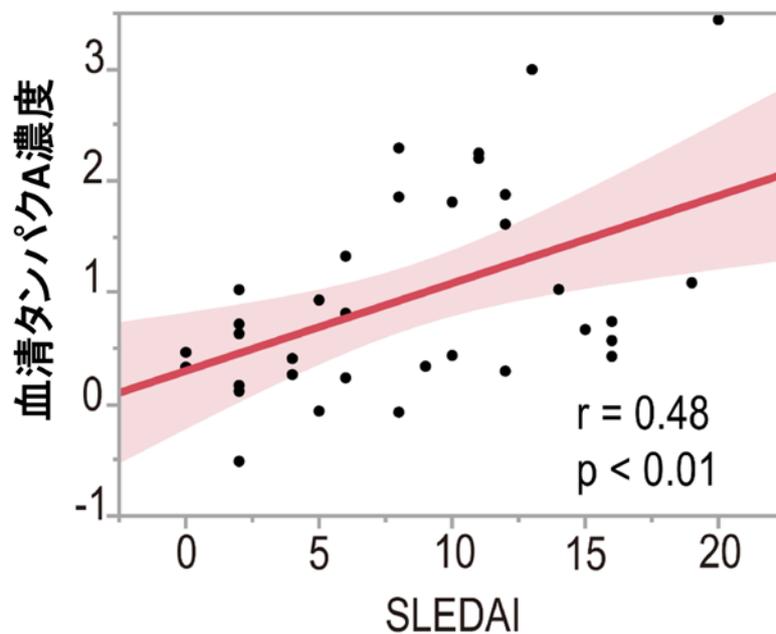


図1 全身性エリテマトーデス (SLE) 患者の疾患活動性と血清タンパクA濃度の相関

SLE患者の血清タンパクA濃度と疾患活動性の指標であるSLE Disease Activity Indexとの相関について解析した。

免疫細胞サブセット解析では測定した45サブセット中、SLE患者において19サブセットでHCとの有意な差を認めた。さらに、血清タンパクA値は、TfhやTphをはじめとする複数のT細胞関連サブセットとの正の相関を認めた。

さらに、炎症タンパク質の結果を用いてSLE患者をサブグループ化し、その特徴について検討したところ、SLEは5つのサブグループに分かれた(図2)。サブグループ2がMature B細胞が有意に増加しており、サブグループ3はT細胞の活性化が認められた。サブグループ3の患者の疾患活動性が高く、血清タンパクAの濃度もサブグループ3の患者群で最も高かった。

クラスター分類：cluster1 / 2 / 3 / 4 / 5

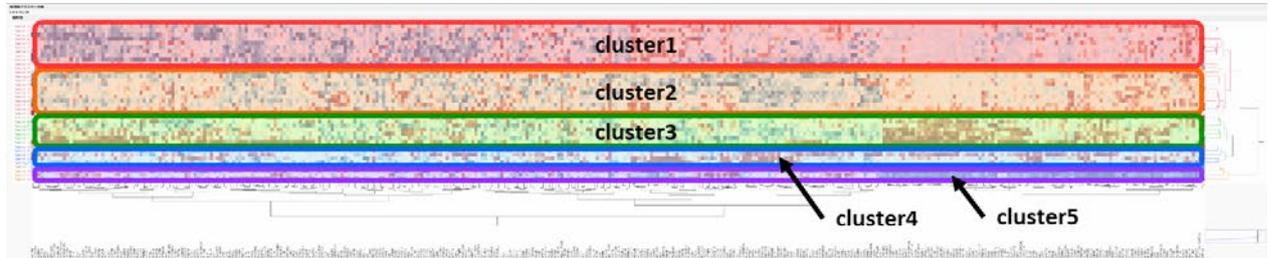


図2 全身性エリテマトーデス (SLE) 患者の炎症タンパク質によるサブグループ化解析

Olinkを用いた炎症タンパク質の結果を用いて、SLE患者のクラスタリングを行ったところ5つのサブグループに分類された。

【考察、今後の展望】

本研究により、血清タンパクAにおいてSLE患者で増加しており、新たな疾患活動性のマーカーとなり得ることが明らかになった。血清タンパクAは低疾患活動性患者や補体や抗ds-DNA抗体が正常の患者においてもHCと比較して上昇しており、より鋭敏な疾患活動性マーカーで有る可能性がある。また、血清タンパク質の結果からSLE患者のサブグループ化を行った結果、5つのサブグループに分かれた。B細胞、T細胞が病態に関わっている患者群が見いだされ、今後治療反応性や予後についても検討をすすめていく。

【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。