

学 位 論 文 要 旨

氏 名 長谷川 靖浩



論 文 題 目

「The Pathogenic Role of Lupus-Specific Autoantibodies and Interleukin-6 on Demyelination of the Brainstem and Spinal Cord in Systemic Lupus Erythematosus」

(全身性エリテマトーデスにおける脳幹脊髄の脱髄性症候群に対するループス特異的自己抗体とインターロイキン-6の病態解明)

指 導 教 授 承 認 印

山岡 邦宏



「The Pathogenic Role of Lupus-Specific Autoantibodies and Interleukin-6 on Demyelination of the Brainstem and Spinal Cord in Systemic Lupus Erythematosus」

(全身性エリテマトーデスにおける脳幹脊髄の脱髄性症候群に対するループス特異的自己抗体とインターロイキン-6の病態解明)

氏名 長谷川 靖浩

【背景】

全身性エリテマトーデス(SLE)は様々な自己抗体の産生を特徴とする慢性炎症性自己免疫疾患である。SLEに起因する神経障害は神経精神ループス(neuropsychiatric SLE: NPSLE)と呼ばれ、脳や脊髄、末梢神経における実質的な障害だけでなく、精神症状を伴う中枢神経系(CNS)の機能障害を含みその病型は多岐にわたる。NPSLEによる中枢神経障害はSLEにおける生命予後を規定する主要臓器障害と位置づけられている。また中枢神経病変は全身性の疾患活動性と必ずしも相関せず、診断や疾患活動性をするための特異的バイオマーカーは未だ完全には確立していない。

しかしながら、SLEに合併した精神症状の発症メカニズムは明らかになりつつある。脳血液関門(BBB)の破綻により神経細胞に作用する自己抗体がCNS内に流入し、神経細胞障害を来すことがループス精神病モデルマウスを用いた実験で示された。このことから、BBBの破壊と自己抗体のCNS流入、神経細胞の障害というメカニズムがNPSLE発症に関与している。

近年、免疫介在性の中中枢神経疾患として視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)が多発性硬化症とは独立する脱髄性疾患の疾患概念として確立した。その理由としてNMOSDでは疾患特異的自己抗体が発見されたこと、これに基づき従来の脱髄性疾患に行われてきた免疫賦活化ではなく免疫抑制療法がNMOSDでは明らかに有用だったからである。これらは自己抗体の存在と疾患の発症が密接に関係したメカニズムがあることを明白に示唆している。NMOSD疾患特異的自己抗体である抗アクアポリン4(AQP4)抗体はアストロサイトに直接結合し補体活性化を開始し神経細胞に脱髄を引き起こす「機能」を持つ自己抗体であることが証明されている。すなわち自己抗体の存在自体が疾患の診断と発症メカニズムに直接関与しているということである。NMOSDの発症にもループス精神病におけるメカニズムと同様に抗AQP4抗体のBBBを越えたCNSへの流入が必須と考えられている。興味深いことにNMOSDにおいてはBBBの破綻を引き起こす抗グルコース制御タンパク質78(GRP78)抗体の存在も明らかになっている。このようにNMOSDで証明された一連の障害は、NPSLEにも共通する病態である。

一方、NPSLEに合併した脱髄ではNMOSDに比べ抗AQP4抗体陽性率は低いことが報告されている。このことから共通するメカニズムがある一方、関与する自己抗体については差違があると考えられる。自己抗体以外のバイオマーカーとしてサイトカインの関与が考えられている。そのうち脳脊髄液(CSF)中のインターロイキン(IL)-6濃度はNMOSD疾患活動性と相関関係があることが報告されている。これまでわれわれはびまん性NPSLEにおけるCSF IL-6の診断的有用性について報告してきた。そのため

CSF IL-6 は画像的、メカニズム的に NMOSD の類似性の高い脱髄性の脳幹脊髄病変を有する NPSLE 患者のバイオマーカーとしても有用であると考えた。これら中枢神経病変に特化した NMOSD の研究にて得られた知見を元に、全身疾患の 1 つとして中枢神経病変を生じる NPSLE におけるメカニズムの解明をおこない診断的マーカー、疾患活動生マーカーが確立することで今後の NPSLE を呈する SLE 患者診療の最適化の一助となると考えられる。

【目的】

脱髄性脳幹脊髄病変を有する NPSLE 患者において SLE 特異的自己抗体を含む免疫学的指標および IL-6 と中枢神経病変評価指標である脳脊髄液所見および画像的所見との関係性を明らかにし、SLE における NMOSD 様の病変と関連するバイオマーカーの特定およびメカニズムの解明に迫ることである。

【方法】

北里大学病院で 2005 年から 2019 年に脳幹脊髄に脱髄性病変を呈した SLE 患者の臨床データを後方視的に収集した。対照として同期間において MRI に異常所見のないびまん性 NPSLE 患者(びまん性 NPSLE 群)を選定した。SLE 診断は 1997 年米国リウマチ学会 SLE 分類基準を満たすものと定義した。視神経炎、脳幹脊髄病変は 2015 年度 NMOSD 国際分類基準で定義された MRI 画像所見(視神経炎や 3 椎骨を超える縦に長い横断性脊髄炎(LETM)、脳幹脳炎)を元に分類した。サブグループとして NMOSD 国際分類基準の定義にかかわらず、視神経炎や脳幹・脊髄の脱髄病変を有する SLE 患者を NMOSD 様 CNS 病変群とした。また同群の患者を抗 AQP4 抗体の有無を問わず NMOSD 国際分類基準の画像定義を完全に満たす患者(典型的 NMOSD 群)と、画像定義を完全に満たさないが脳幹脊髄の脱髄病変を有する患者(NMOSD 様脱髄群)に分類した。抗リン脂質症候群による血栓塞栓症の患者は除外した。すべての MRI 画像は当院の放射線科医により読影された。BBB 透過性は CSF/血清アルブミン比(QAib: CSF/血清アルブミン×1,000)を用いて評価した。

【結果】

全 NPSLE 患者 80 人のうち、NMOSD 様 CNS 病変群、びまん性 NPSLE 群共に 12 人が抽出された。NMOSD 様 CNS 病変群のサブグループうち典型的 NMOSD 群は 8 人、NMOSD 様脱髄群 4 人であった。データが得られた患者で NMOSD 様 CNS 病変群の治療前 CSF IL-6 は 29.1 pg/mL (中央値)であり、治療後に 3.8 pg/mL へ有意に低下した(n=8, p=0.008)。典型的 NMOSD 群では CSF IL-6 は 8.3 pg/mL から 5.9 pg/mL へ低下し(n=5, p=0.063)、NMOSD 様脱髄群では 34.1 pg/mL から 2.0 pg/mL (n=3, 統計解析せず)へ低下した。NMOSD 様 CNS 病変群のうち 3 人死亡した。生存患者では全例で治療後 MRI 所見の改善を認めた。NMOSD 様 CNS 病変群において抗 AQP4 抗体陽性率は 18.2%だった。NMOSD 様 CNS 病変群において QAibを測定された 9 人中 6 人(66.7%)において QAib が 9 以上と BBB 破綻をきたしていた。治療前の CSF IL-6 値と自己抗体の関連については NMOSD 様 CNS 病変群では治療前の抗 dsDNA 抗体価と有意な相関を認めた(r=0.676, p=0.027)。CSF IL-6 値と抗 Sm 抗体価の間には明確な相関関係を認めなかったが(r=0.391, p=0.236)。一方、サブグループ別に解析を行うと典型的 NMOSD 群では CSF IL-6 と抗 Sm 抗体の間有意な相関関係を認めた(r=0.847, p=0.025)。さらに治療前の QAibと自己抗体の関連性については抗 Sm 抗体と QAibにおいてそれぞれ NMOSD 様 CNS 病変群(r=0.807, p=0.014)、典型的 NMOSD 群(r=0.975, p=0.033)と有意な相関関係が認められた。

【考察】

本研究で脳幹脊髄に NMOSD 様の脱髄性病変をもつ SLE 患者では治療により CSF IL-6 は低下することが証明された。NMOSD においても CSF IL-6 は SLE 患者と同様に治療により低下することが知られている。また治療前の疾患活動性がある際の CSF IL-6 値は我々の検討した SLE 患者と NMOSD 患者の報告例と比較しほぼ同じであった。この結果より、SLE 患者における NMOSD 様の脳幹脊髄脱髄性病変と NMOSD 単独患者では共通のメカニズムで CSF IL-6 の上昇を来す可能性があると考えられる。サブグループ別では比較的病変の広がりが少ない NMOSD 様脱髄群でも典型的 NMOSD 群と同等に CSF IL-6 は上昇をきたしていた。この結果は、SLE 患者の脳幹脊髄病変は血管炎など脱髄以外の炎症性の病態によっても引き起こされうることを示唆している。本研究ではびまん性 NPSLE 群でも治療により CSF IL-6 は低下している。びまん性 NPSLE では病的自己抗体により NF- κ B シグナル経路を介して血管内皮細胞が活性化され CNS 内の IL-6 産生が亢進することが過去の研究で示されている。しかし、SLE の脱髄性症候群における CSF IL-6 高値と MRI 所見との関連については画像診断や病理学的解析によるエビデンスに基づき、より詳細な検討が必要である。

また、NMOSD 様 CNS 病変群は BBB の透過性指標である QAlb 値が明らかに高く、その破綻の度合いが抗 Sm 抗体価と有意な相関関係を持つことを証明した。この結果はびまん性 NPSLE においても QAlb と抗 Sm 抗体価が正の相関する我々の報告と一致している。これらの結果は脳幹脊髄病変を有する SLE 患者においても抗 Sm 抗体は BBB 破綻に関与する可能性を示唆していることに加え、NMOSD 単独の患者における抗 GRP78 抗体の存在と非常に酷似している。これら結果から NMOSD もしくはそれに類似した脱髄性病変の出現には BBB の破綻と引続く自己抗体の中枢神経内への流入、中枢神経障害という一連の自己抗体による障害その主なメカニズムであると考えられる。一方で NMOSD 様 CNS 病変群の抗 AQP4 陽性率は低く、これは既報と同様の結果だった。このことから SLE においては抗 AQP4 抗体以外の自己抗体が NMOSD 様の脱髄を引き起こすと推察され、抗 Sm 抗体も含め SLE の特徴である多様な自己抗体の存在が NMOSD 様の脱髄性病変を形成する病的抗体として関与していると考えられる。

本研究の結果より IL-6 に対する治療の可能性が示唆される。IL-6 の上昇はアストロサイトに働き BBB の破綻を促進する。また獲得免疫系に働き自己抗体の産生を促進する。その 2 つの重要なメカニズムに基づき NMOSD では IL-6 受容体に対するモノクローナル抗体が適応となり、NMOSD の再燃低減効果が臨床試験で示されている。これらの結果から脳幹脊髄病変を来した SLE 患者において IL-6 はサロゲートマーカーだけでなく寛解導入療法後の治療ターゲットになり得ると考える。

本研究の制限として、選定された患者数が少なかったこと、後方視的なため臨床的、血清学的、画像的なフォローアップのデータが不足している事があげられる。データの不足については保存検体を用いて補填するなど可能な限り欠損を補い、最低限の解析に耐えられる数を確保した。

【結論】

脳脊髄液中の IL-6 は SLE 患者の脳幹脊髄病変の疾患活動性の有用なサロゲートマーカーとなり得る。加えて NMOSD と同様に脱髄性脳幹脊髄病変を呈した SLE 患者の BBB の破綻に自己抗体が寄与していた。