

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名 村野 順也



論 文 題 目

「Incidence and clinical significance of an anti-moesin autoantibody in  
small-vessel vasculitis」

(全身性小血管炎の抗モエシン抗体出現率と臨床的意義の検討)

指 導 教 授 承 認 印

鎌田 貢 壽  印

## Incidence and clinical significance of an anti-moesin autoantibody in small-vessel vasculitis (全身性小血管炎の抗モエシン抗体出現率と臨床的意義の検討)

氏名 村野 順也

### [背景]

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) は、細動脈～毛細血管および腎糸球体に壊死性血管炎、壊死性糸球体腎炎を引き起こし、全身性血管炎を発症させる。ANCA の対応抗原はミエルペルオキシダーゼ (myeloperoxidase: MPO) およびプロテイナーゼ 3 (proteinase-3: PR3) が知られており、それらに対する抗体は MPO-ANCA、PR3-ANCA と呼ばれている。MPO-ANCA 関連血管炎患者の血清中 MPO-ANCA タイターは疾患活動性と相関しない場合があり、その原因は不明のまま残されている。

抗 moesin 抗体は、MPO-ANCA 関連血管炎のモデルマウスである MPO-ANCA 関連血管炎自然発症マウス (spontaneous crescentic glomerulonephritis-forming mice/Kinjoh : SCG/Kj) の血清中から発見され、ヒトの MPO-ANCA 関連血管炎患者血清中からも検出されたことから、ANCA 関連血管炎の発症進展に果たす役割が注目されている。

一方、Moesin は ezrin、radixin と共に ERM タンパクファミリーを構成し、細胞膜中に局在して細胞のシグナル伝達や細胞膜と細胞骨格蛋白間の制御などに関与している。また、moesin は炎症部位の好中球や T 細胞、B 細胞、NK 細胞、単球の細胞膜上に発現していることが知られている。

再生不良性貧血患者血清中の抗 moesin 抗体は、末梢血単核球を刺激して TNF- $\alpha$  や IFN- $\gamma$  の分泌を促す。TNF- $\alpha$  は好中球を刺激して炎症性サイトカイン (IL-1・IL-6 等) の分泌を促し、高サイトカイン血症を引き起こす。また抗 moesin 抗体は好中球細胞表面上に P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) や L セレクチン等の接着分子の発現を促す。PSGL-1 が血管内皮細胞上の P セレクチンと結合することによって好中球が血管内皮細胞に接着する。

炎症下においてはヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells: HUVEC) は、intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) を細胞表面に発現し、好中球を接着させる。活性化好中球、IL-2 により活性化されたリンパ球、IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  は直接に血管内皮細胞を障害するが、抗 moesin 抗体による血管内皮細胞障害のメカニズムの主要な部分は、TNF- $\alpha$  によって活性化された好中球による血管内皮細胞障害にあると考えられる。

一方、MPO-ANCA もまた好中球を刺激して HUVEC を障害する。更に、妊婦の血中 MPO-ANCA が胎児に移行して、肺出血と腎機能障害を伴う血管炎症候群を発症させたことから、MPO-ANCA は血管炎を発症、進展させる。

これらの結果から MPO-ANCA と抗 moesin 抗体の両者が、顕微鏡的多発血管炎や MPO-ANCA 関連血管炎の発症や増悪に関与している可能性が考えられる。そこで抗 moesin 抗体の小血管炎での出現率と臨床的発症、進展への関与について検討する。

## [方法]

2002年から2013年までに経皮的腎生検にて診断した MPO-ANCA 陽性および陰性の顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症 (Granulomatosis with Polyangitis:GPA)、IgA 血管炎、IV型 Lupus 腎炎、抗腎糸球体基底膜病 (anti-glomerular basement membrane disease:GBM 病) 患者を対象とし、初回腎生検時の血清を用いて、ウェスタンブロット法で抗モエシン抗体を検出した。ウェスタンブロット法に用いたヒト moesin 抗原は、GST-tag を伴うヒト遺伝子を合成し、大腸菌に蛋白を産生させて用いた。臨床評価項目は年齢、性別、血清クレアチニン、推算糸球体濾過量 (estimate glomerular filtration rate:eGFR)、尿蛋白、血清アルブミン、MPO-ANCA 値、血管炎活動性スコア (Birmingham Vasculitis Activity Score:BVAS) とし、腎生検時の入院カルテを調査して得た。

## [結果]

### (1) 対象患者特性

対象患者は 66 名で平均年齢  $58 \pm 19$  歳、男：女 = 28 名：38 名であった。このうち MPA 患者 34 名 (MPO-ANCA 陽性 28 名、MPO-ANCA 陰性 6 名) の平均年齢は  $66 \pm 14$  歳、平均 eGFR  $28 \pm 29$  mL/分、蛋白尿  $1.1-1.9$  g/日、血清アルブミン値  $3.2 \pm 0.7$  g/dL であった。GPA 患者 4 名の平均 eGFR  $88 \pm 48$  mL/分、蛋白尿  $0.9 \pm 0.6$  g/日であった。IgA 血管炎患者 13 名の平均 eGFR  $74 \pm 33$  mL/分、蛋白尿  $4.3 \pm 6.5$  g/日であった。IV型 Lupus 腎炎患者 7 名の蛋白尿は  $2.4 \pm 3.1$  g/日、血清アルブミン値  $2.5 \pm 0.5$  g/dL とネフローゼ症候群レベルであった。抗 GBM 病患者 8 名の平均 eGFR は  $20 \pm 20$  mL/分と最も低値で、蛋白尿は  $0.6 \pm 0.8$  g/日と軽度であった。健常者は検診にて異常を指摘されていない者を対象とし、12 名の平均年齢は  $36 \pm 13$  歳、男：女 = 9 名：3 名であった。すべての患者で MPO-ANCA が測定されており、MPO-ANCA 陽性者は、MPA 患者の 28 名でのみあった。

### (2) 抗 moesin 抗体陽性率

MPA 患者 34 名中 15 名 (44 %) に抗 moesin 抗体陽性を認め、抗体の反応性は弱陽性 9 名、陽性 4 名、強陽性 2 名であった。MPO-ANCA 陽性 MPA 患者では、28 名中 13 名 (46 %) で抗 moesin 抗体陽性を認め、抗体の反応性は弱陽性 7 名、陽性 4 名、強陽性 2 名であった。陰性 MPA 患者では、6 名中 2 名 (33 %) に抗 moesin 抗体陽性を認め、抗体の反応性は弱陽性 2 名であった。抗 GBM 病患者では、8 名中 5 名 (63 %) で抗 moesin 抗体陽性を認め、抗体の反応性は弱陽性 2 名、陽性 2 名、強陽性 1 名であった。IgA 血管炎患者では、13 名中 2 名 (15 %) に抗 moesin 抗体陽性を認め、抗体の反応性は陽性 1 名、強陽性 1 名であった。Lupus 腎炎患者では、7 名中 3 名 (43 %) に抗 moesin 抗体陽性を認め、抗体の反応性は陽性 1 名、強陽性 1 名であった。GPA 患者 4 名、健常者 12 名では抗 moesin 抗体は検出されなかった。健常者を対象とすると、MPA ( $p < 0.02$ )、抗 GBM 病 ( $p < 0.008$ ) で抗 moesin 抗体の陽性率に有意差を認めた。

### (3) MPA 患者の BVAS におよぼす抗 moesin 抗体の影響

MPA 患者 34 名の平均 BVAS は、 $16.1 \pm 4.9$  であった。抗 moesin 抗体陽性群 15 名の BVAS は、陰性群 19 名に比べて有意に高値を示した ( $18.3 \pm 5.8$  vs  $14.4 \pm 3.2$ ,  $p < 0.02$ )。MPO-ANCA 陽性 MPA 患



者 28 名においては、抗 moesin 抗体陽性群 13 名の BVAS は陰性群 15 名に比べて 有意に高値を示した ( $18.5 \pm 4.1$  vs  $14.3 \pm 2.6$ ,  $p < 0.01$ )。

#### (4)MPA 患者の eGFR におよぼす抗 moesin 抗体の影響

MPA 患者 34 名では、抗 moesin 抗体陽性群の eGFR と陰性群の eGFR に差異を認めなかった ( $23.8 \pm 26.7$  vs  $30.5 \pm 30.3$  mL/分,  $p < 0.2$ )。MPO-ANCA 陽性を伴う MPA 患者 28 名の eGFR は、抗 moesin 抗体陰性群 15 名に比べて陽性群 13 名では有意な低値を認めた ( $21.6 \pm 24.7$  vs  $35.9 \pm 31.9$  mL/分,  $p < 0.02$ )。

#### (5)MPA 以外の 3 疾患での eGFR におよぼす抗 moesin 抗体の影響

Lupus 腎炎患者の eGFR は、抗 moesin 抗体陽性群と陰性群の間で有意差を認めなかった ( $68 \pm 30$  vs  $65 \pm 18$  mL/分)。抗 GBM 病患者の eGFR は、抗 moesin 抗体陽性群と陰性群の間で有意差を認めなかった ( $27.3 \pm 22.6$  vs  $7.4 \pm 3.3$  mL/分,  $p = 0.39$ )。IgA 血管炎患者の eGFR は、抗 moesin 抗体陽性群と陰性群の間で有意差を認めなかった ( $61 \pm 15.3$  vs  $76.3 \pm 35.1$  mL/分,  $p > 0.2$ )。

#### [考察]

小血管炎患者血清中の抗 moesin 抗体の陽性率は、MPA 患者 44 %、抗 GBM 抗体病患者 63 %、IgA 血管炎患者 15 %、Lupus 腎炎患者 43 %であった。健常者の抗 moesin 抗体陽性率との比較では、MPA 患者 ( $p < 0.02$ )、抗 GBM 病患者 ( $p < 0.008$ )で有意差を認めた。Lupus 腎炎患者や IgA 血管炎患者の抗体陽性率に有意差を認めなかったのは、サンプルサイズの影響が考えられた。

MPA 患者で抗 moesin 抗体を持つ群は、抗 moesin 抗体を持たない群に比して BVAS が有意に高値であった ( $p < 0.02$ )。また MPO-ANCA 陽性を伴う MPA 患者では、抗 moesin 抗体陽性群は陰性群に比して BVAS が有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。これらの結果から、MPO-ANCA に加えて抗 moesin 抗体を伴う場合には、血管炎の活動性が高いことが示された。

MPA 患者の eGFR は、抗 moesin 抗体陽性群と陰性群の間に差異を認めなかった ( $p < 0.2$ )が、MPO-ANCA 陽性を伴う MPA 患者の eGFR は、抗 moesin 抗体陰性群 15 名に比し、陽性群 13 名で有意な低値を認めた ( $p < 0.02$ )。これらの結果から、MPO-ANCA に加えて抗 moesin 抗体を伴う場合には eGFR の低下が強いことが示された。全 MPA 患者で抗 moesin 抗体陽性群と陰性群の間に eGFR の有意差が見られなかったのは、両群に同程度の MPO-ANCA 陽性患者が含まれていたことによると考えた。

ラット実験モデルやヒトの研究で、MPO-ANCA の存在が抗 GBM 病を増悪させたとされている。本研究では、抗 GBM 病患者の血清中に MPO-ANCA は存在せず、63 %の患者で抗 moesin 抗体が存在した。また、抗 GBM 病患者の血清クレアチニン値は  $6.0$  mg/dL と著しい高値を呈していた。これまでに抗 moesin 抗体は、末梢血単核球を刺激して TNF- $\alpha$ を初めとする炎症性サイトカインを分泌し、この炎症性サイトカインがリンパ球や血管内皮細胞を刺激して血管内皮障害を起こす可能性が示されていることから、抗 GBM 病患者血清中の抗 moesin 抗体が抗 GBM 病の増悪、進展に関与している可能性が考えられた。抗 GBM 病における抗 moesin 抗体の関係性については今後さらに検討していく必要があると考える。

#### [結論]

MPA、抗 GBM 病で抗 moesin 抗体陽性率は高値を示す。MPA で、MPO-ANCA に加えて抗 moesin 抗体も陽性の場合には、血管炎の活動性が高く、腎機能は低値を示す。