

学 位 論 文 要 旨

氏 名 佐久間裕子



論 文 題 目

「:「Differential activation mechanisms of serum C5a in lupus nephritis and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus」 (ループス腎炎と精神神経ループスにおける血清 C5a の活性化機序の相違)

指 導 教 授 承 認 印

石 井 正 浩



：「Differential activation mechanisms of serum C5a in lupus nephritis and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus」（ループス腎炎と精神神経ループスにおける血清 C5a の活性化機序の相違）

氏名 佐久間裕子

背景及び目的

全身性エリテマトーデス(SLE)においては、ループス腎炎(LN)と精神神経ループス(NPSLE)は2大難治性病態である。NPSLEでは抗NMDA受容体抗体や抗Sm抗体など、神経細胞に直接作用する自己抗体が髄液中で上昇している。そして、これらの自己抗体が血液脳関門(BBB)の破綻により全身循環から中枢神経系への流入することが精神症状の出現と関連していることが明らかにされている。一方、補体活性化の最終産物であるC5aは内皮細胞のZO-1、claudin-5、occludinといったタイトジャンクション蛋白の発現を抑制することでBBBの障害をもたらすことが近年明らかにされた。一方、LNにおいては動物実験レベルでC5aが関与していることが報告されている。しかし、ヒトLNおよびNPSLEにおけるC5aについてはこれまでに報告がない。本研究ではヒトLNおよびNPSLEにおける血清C5a値レベルを明らかにし、これらの病態形成における血清C5aの活性化の機序および役割を検討することを目的とした。

方法

SLE 80例(NPSLE 29例、LN25例、NPSLEもLNもないSLE[SLE alone] 26例)および健常人 21例を対象とし、C5aおよびC5をELISA法で測定した。血清CH50およびC3、C4はそれぞれmodified Mayer's methods および turbidimetric immunoassay で測定した。BBBの機能はQ albumin ($Q\text{ albumin} = [\text{CSF albumin} / \text{serum albumin}] \times 10^3$; albuminはELISA法で測定)を用いて評価した。

結果

血清C5aはSLEでは健常人と比較して有意に上昇していた($p < 0.0001$)。さらにNPSLE、LN、SLE aloneの3群間比較では、血清C5aはNPSLEおよびLNにおいてSLE aloneと比較し有意に高値($p < 0.05$)であったが、血清C5は各群間に有意差はなかった。血清C4はLNにおいてNPSLEに比べ有意に低値($p < 0.05$)であったが、血清C3は各病型間で有意差は認められなかった。血清CH50はLNにおいてNPSLEに比べ低い傾向を示したが有意差はみられなかった。これらの結果よりLNにおける血清C5aの上昇は主に古典経路の活性化に起因し、NPSLEにおける血清C5aの上昇は補体活性化とは無関係にもたらされることが示唆された。Q albuminはdiffuse NPSLEにおいてfocal NPSLEに比べ有意に上昇しており、既報の通りdiffuse NPSLEにおいてBBBの障害が強いことが示された。しかしながら、血清および髄液C5aは両群間で有意差は認められなかった。髄液C5aと髄液C5はQ albuminと有意な相関を認め、髄液C5aと髄液C5の上昇はBBB破綻に起因すると考えられた。また、血清C5aがQ albuminと逆相関の傾向を示し、血清C5はQ albumin 相関関係がみられなかったことからC5aはBBB障害の過程で消費される可能性

が示唆された。

結論

これらの結果から LN および NPSLE ではともに血清 C5a が上昇しているが、その上昇機序は両者で異なることが明らかにされた。すなわち、LN では主に古典経路の活性化が関与している可能性が示唆され、NPSLE では補体経路の活性化とは独立した C5a 上昇機序の存在が示唆された。今後はその詳細な機序についての検討が必要である。