

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17444

研究課題名（和文）T細胞に着目した特発性多中心性キャッスルマン病の病態解明

研究課題名（英文）Pathogenesis of idiopathic multicentric Castleman's disease focusing on T Cells

研究代表者

住吉 玲美（Sumiyoshi, Remi）

長崎大学・病院（医学系）・助教

研究者番号：70859363

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：特発性多中心性キャッスルマン病(idiopathic multicentric Castleman's disease: iMCD)の病型の違いに着目してTAFRO徴候を伴うより重篤な病態である iMCD-TAFROとそれ以外の病型である iMCD-NOSの分子学的な差異について検討した。当院でiMCDと診断された患者末梢血のCD4陽性T細胞のRNAシーケンスでは、iMCD-NOSと比較して、iMCD-TAFRO患者でmTOR関連シグナルが亢進していた。また、病型による違いが示唆される血清蛋白であるIGFBP-1については、iMCD-NOSと比較してiMCD-TAFROで有意に高値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特発性多中心性キャッスルマン病（iMCD）は臨床病型（iMCD-TAFROとiMCD-NOS）によって臨床経過、重症度、治療反応性が異なっており、多様性に富む疾患群である。患者末梢血のCD4陽性T細胞のRNAシーケンスではiMCD-TAFROはiMCD-NOSよりもmTOR関連経路が亢進しており、それと関連する蛋白である血清IGFBP-1も有意に高値であった。これらの違いが病態の違いと関連している可能性があり、臨床病型の差異として現れていることが示唆された。この結果が今後のiMCDの臨床病型毎の治療戦略に役立つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Idiopathic multicentric Castleman's disease (iMCD) is a lymphoproliferative disorder characterized by systemic inflammation. We focused on the molecular differences between iMCD-TAFRO, a more severe form of idiopathic multicentric Castleman's disease (iMCD) with TAFRO signs, and iMCD-NOS, another form of iMCD. RNA sequencing using peripheral blood CD4-positive T cells showed that iMCD-TAFRO patients had enhanced mTOR-related signaling compared to iMCD-NOS. IGFBP-1, a serum protein suggested to be associated with the pathogenesis of iMCD, was also examined by ELISA. Serum IGFBP-1 levels were significantly higher in iMCD-TAFRO than in iMCD-NOS. Serum IGFBP-1 is a protein that has been showed to be associated with the mTOR pathway. In this study, the mTOR pathway was shown to be more activated in iMCD-TAFRO compared to iMCD-NOS, which may contribute to differences in pathogenesis and clinical manifestations.

研究分野：リウマチ・膠原病内科

キーワード：特発性多中心性キャッスルマン病 iMCD-NOS iMCD-TAFRO mTOR IGFBP-1

1. 研究開始当初の背景

キャスルマン病 (Castleman disease: CD) は、リンパ節の病理組織像によって特徴づけられるリンパ増殖性疾患であるが、本邦ではほとんどがヒト・ヘルペスウイルス 8 型感染のない特発性 MCD (idiopathic multicentric CD: iMCD) である。iMCD のうち、急速に進行する TAFRO 徴候 (血小板減少、体液貯留、発熱・CRP 上昇、骨髄線維化・腎機能障害、臓器腫大) の臨床サブタイプを認めるものは iMCD-TAFRO と分類され、それ以外の表現型が穏やかで、多クローン性の高ガンマグロブリン血症を伴うものは iMCD not otherwise specified (iMCD-NOS) として分類される (1, 2)。iMCD の病因は未だ不明な点が多いが、iMCD で認められる臨床症状は、基本的にインターロイキン 6 (IL-6) を含む高サイトカイン血症の結果である (3, 4)。第一選択薬は IL-6 阻害剤であるが、30~40% の患者は十分な反応を示さない (5)。特に、iMCD-TAFRO は急速に進行する重篤な疾患であり、IL-6 阻害剤による治療が十分に奏効しないことが多い。また、診断に関しても病理診断が主体であるが、明確な診断基準はなく、特異的なバイオマーカーも存在しない。これまでの報告では、iMCD のリンパ節組織において、T 細胞が重要な役割を担っていることが示唆されており (6)、既存治療が無効であった症例に T 細胞標的療法である mTOR 阻害薬が有効であった報告がある (7)。

本研究では、T 細胞に着目した iMCD の病態解明研究を行い、早期診断や精密医療に向けたバイオマーカーの開発を行い、新規治療法の発展の足がかりとする。

2. 研究の目的

iMCD の疾患特異的なバイオマーカーを探索する。iMCD の臨床サブタイプを層別化するバイオマーカーを探索する。iMCD-NOS と iMCD-TAFRO には、炎症が強いなどの類似点があるが、相違点もあり、同じ病態ではない可能性もある。一般に、iMCD-TAFRO の経過は iMCD-NOS よりも急性で重症であり、治療が困難な場合が多い。しかし、iMCD-NOS と iMCD-TAFRO の分子学的な違いについては、十分に検討されていないのが現状である。そのため、特に iMCD-NOS と iMCD-TAFRO の分子学的な差異に着目して iMCD の病態を解明する。

3. 研究の方法

2018 年 9 月から 2022 年 1 月にかけて、長崎大学病院リウマチ・膠原病内科とその連携施設；東京慈恵会医科大学附属病院腫瘍・血液内科から、合計 19 名の iMCD の日本人患者を登録した。すべての患者は、iMCD の国際的なコンセンサス診断基準 (1) および CD の日本での暫定診断基準 (5) を満たしていた。対照群には、健康診断に参加した日本人男女 28 名と、ループス腎炎を有する全身性エリテマトーデス (SLE) 患者 12 名、ループス腎炎を伴わない SLE 患者 5 名、関節リウマチ (RA) 患者 16 名を使用した。本研究は、長崎大学病院およびその連携施設の臨床研究倫理委員会の承認を得ており、患者からは、書面によるインフォームドコンセントを得た。一部の患者は、情報開示後にオプトアウトで対応した。臨床情報および末梢血サンプルを収集した。

(1) iMCD 患者における末梢血由来 T 細胞の RNA 配列解析

当院で iMCD と診断された患者 4 名 (iMCD-TAFRO 患者 2 名、iMCD-NOS 患者 2 名) の末梢血から CD4 陽性 T 細胞を分離し、RNA シークエンシングを実施した。RNA の品質は Agilent Bioanalyzer で評価し、4 サンプルは Illumina NovaSeq 6000 sequencing platform を用いた RNA シークエンシングに供した。RNA シークエンスでは、~6GB の生シークエンスデータが生成され、1 サンプルあたり >2000 万リードのシークエンス深度が得られた。RNAseq データは Hg38 ビルドにアライメントされ、StrandNGS ソフトウェア (Ver. 3.2) で DESeq 正規化にかけられた。最初の統計処理後、QIAGEN の Ingenuity® Pathway Analysis (IPA®, QIAGEN Redwood City, www.qiagen.com/ingenuity) を用いて、さらなるバイオインフォマティクス解析を実施した。

(2) iMCD 患者血清のタンパク質解析 (抗体アレイアッセイ)

当院で診断された iMCD 患者 (iMCD-TAFRO 患者 2 名、iMCD-NOS 患者 4 名) の血清試料について、RayBio® Label-Based (L-Series) Human Antibody Array 507 (L-507) を用いてトシリズマブ投与前後 (3 ヶ月後または 6 ヶ月後) の 507 蛋白質の変化を解析した。L-507 で分析したタンパク質は、製造元の説明書に従った。膜は検出バッファーを用いて現像し、デンシトメーターを用いて定量化した。現像後、フィルムを ChemiDoc™ Touch Imaging System (Bio-Rad Laboratories, Inc. Hercules, CA) でスキャンし、Image Lab™ soft-ware version 5.2.1 (Bio-Rad Laboratories, Inc. Hercules, CA) で画像処理および定量化した。信号強度は、RayBio Analysis Tool ソフトウェア (AAH-BLM-1-SW; RayBiotech, Inc.) によって比較のために陽性コントロールで正規化した。

(3) ELISA によるタンパク質レベルの検出

当院および連携施設で診断された iMCD 患者 (iMCD-TAFRO : 6 例、iMCD-NOS : 13 例) において、R&D DGB100 Human Free IGFBP-1 ELISA Kit を用いて血清 IGFBP-1 値を測定した。また、対照群として健常対照者 28 名、ループス腎炎を有する SLE 患者 12 名、ループス腎炎を伴わない SLE 患者 5 名、関節リウマチ患者 16 名の血清 IGFBP-1 濃度を測定した。

4. 研究成果

(1) iMCD 患者における末梢血由来 T 細胞の RNA 配列解析

iMCD-NOS と iMCD-TAFRO を比較するために、iMCD-NOS 患者 2 名と iMCD-TAFRO 患者 2 名を選択した。登録された患者の臨床的特徴を補足表 1 に示す。

4 名のうち、3 名(iMCD-NOS-2、iMCD-TAFRO-1、iMCD-TAFRO-2) は治療前であり、1 名(iMCD-NOS-1) はトシリズマブ治療中だった。iMCD-NOS-1 と iMCD-TAFRO-1、iMCD-NOS-2 と iMCD-TAFRO-1 を、iMCD-NOS-1 と iMCD-TAFRO-2、iMCD-NOS-2 と iMCD-TAFRO-2 を比較した。各比較の結果を表 1 に示す。これらの結果から、iMCD-TAFRO 患者では、iMCD-NOS 患者よりも mTOR 関連経路が亢進していることが示唆された。一方、ミトコンドリア経路である酸化的リン酸化は、iMCD-TAFRO の両患者で抑制されていた (z-score = -5.96, -4.572, -1.257, -0.429, p-value = 2.00 × 10⁻¹³, 5.01 × 10⁻¹², 0.022, 4.47 × 10⁻⁶)。

補足表1. 臨床的特徴

症例番号	iMCD-NOS-1	iMCD-NOS-2	iMCD-TAFRO-1	iMCD-TAFRO-2
年齢 (歳)	44	53	47	47
性別	男性	女性	男性	女性
臨床病型	iMCD-NOS	iMCD-NOS	iMCD-TAFRO	iMCD-TAFRO
病理所見	plasma cell type	mixed type	plasma cell type	plasma cell type
治療	TCZ	なし	なし	なし
CRP(mg/dL)	1.93	1.71	10.54	14.15
Albumin(mg/dL)	3.8	3.6	1.3	2.3
Hemoglobin(mg/dL)	14.3	14.2	6.4	8
Performance Status	0	0	3	3
CHAP score	1	1	13	10

表1. 各iMCD症例における末梢血由来T細胞のRNAシークエンス結果の比較

	mTOR signaling		Huntington Disease signaling		Regulation of eIF4 and p70S6K signaling		HIF1α signaling		p70S6K signaling	
	z-score	p-value	z-score	p-value	z-score	p-value	z-score	p-value	z-score	p-value
iMCD-NOS-1 V.S. iMCD-TAFRO-1	0.577	1.95 × 10 ⁻²	0.156	2.19 × 10 ⁻¹⁰	1.964	3.63 × 10 ⁻⁵	3	8.71 × 10 ⁻⁴	2.333	0.015
iMCD-NOS-2 V.S. iMCD-TAFRO-1	0.277	2.04 × 10 ⁻⁷	1.905	3.98 × 10 ⁻¹⁶	1.461	1.20 × 10 ⁻⁵	1.767	2.69 × 10 ⁻⁵	0.714	0.001
iMCD-NOS-1 V.S. iMCD-TAFRO-2	0.143	1.74 × 10 ⁻⁷	1.183	5.01 × 10 ⁻¹²	1.043	3.31 × 10 ⁻⁵	0.855	5.62 × 10 ⁻⁵	2.214	9.12 × 10 ⁻⁵
iMCD-NOS-2 V.S. iMCD-TAFRO-2	0.429	0.011	3.051	7.94 × 10 ⁻¹²	1.976	0.001	1.585	7.59 × 10 ⁻⁵	2.188	7.59 × 10 ⁻⁴

(2) iMCD 患者の血清を用いたタンパク質の解析

登録された患者の臨床的特徴を補足表 2 に要約する。2 名の患者が iMCD-TAFRO に分類され、4 名の患者が iMCD-NOS に分類された。発症時の年齢中央値は 64.5 歳、性別は男性の割合が 66.6% であった。登録されたすべての患者は、最初にトシリズマブ(±プレドニゾロン)による治療を受けていた。表 2 は、各患者のトシリズマブによる治療後高い減少率を示した上位 5% のタンパク質 (25 個のタンパク質) を示している。

補足表2. 臨床的特徴

症例番号	iMCD-TAFRO-1	iMCD-NOS-3	iMCD-TAFRO-2	iMCD-NOS-4	iMCD-NOS-5	iMCD-NOS-6
年齢 (歳)	47	74	47	65	64	66
性別	男性	女性	女性	女性	男性	男性
臨床病型	iMCD-TAFRO	iMCD-NOS	iMCD-TAFRO	iMCD-NOS	iMCD-NOS	iMCD-NOS
病理所見	plasma cell type	plasma cell type	plasma cell type	plasma cell type	plasma cell type	plasma cell type
治療	TCZ	TCZ+PSL	TCZ+PSL	TCZ	TCZ+PSL	TCZ
CRP(mg/dL)	10.54	6.15	14.15	4.87	10.8	4.7
Albumin(mg/dL)	1.3	2.8	2.3	3.3	3.3	2.6
Hemoglobin(mg/dL)	6.4	10.5	8	9.3	10.5	11
Performance Status	3	1	3	3	1	0
CHAP score	13	5	10	6	5	3

表2. 各患者におけるトシリズマブ治療後に減少率が高いタンパク質の上位5% (25個)

iMCD-TAFRO-1	iMCD-NOS-3	iMCD-TAFRO-2	iMCD-NOS-4	iMCD-NOS-5	iMCD-NOS-6
non responder			responder		
beta-Catenin	Activin C	SAA	IL-17R	SAA	VEGI / TNFSF15
BAFF R / TNFRSF13C	Activin A	CCL14 / HCC-1 / HCC-3	PDGF-D	Tarc	MFRP
IL-1 R3 / IL-1 R AcP	Insulin	Progranulin	Angiopoietin-4	Eotaxin-3 / CCL26	GDNF
IL1A / TNFSF15	BAFF R / TNFRSF13C	Fas / TNFRSF6	IL-1 F9 / IL-1 H1	MIF	LBP
HRG-beta 1 / NRG1-beta 1	IL-28A	IGFBP-2	BMP-5	S100 A8/A9	MIF
Progranulin	BCMA / TNFRSF17	NRG1 isoform GGF2	TSLP R	Neuritin	CXCR4 (fusin)
beta-NGF	MCP-2	BAFF R / TNFRSF13C	Granzyme A	GITR / TNFRF18	HRG-beta 1 / NRG1-beta 1
GDNF	RELM beta	TGF-alpha	IL-1 F8 / FIL1 eta	IGFBP-1	TREM-1
HRG-alpha / NRG1-alpha	Activin B	MIP-3 alpha	Frizzled-7	FLRG	GFR alpha-1
BIK	PIGF	NGF R	Activin RIB / ALK-4	Epregrulin	TROY / TNFRSF19
Eotaxin / CCL11	CCR8	Hepassocin	MMP-16 / MT3-MMP	PLUNC	Persephin
I-309	Chem R23	IL-15	BMP-7	TREM-1	EN-RAGE
IL-1 F10 / IL-1HY2	Activin RIA / ALK-2	IL-2 R alpha	BCMA / TNFRSF17	IL-12 p70	HVEM / TNFRSF14
TWEAK / TNFSF12	LRP-6	NRG2	Thrombospondin-4	IFN-alpha / beta R1	Smad 8
TWEAK R / TNFRSF12	IL-1 F9 / IL-1 H1	Tarc	Eotaxin / CCL11	PDGF R beta	MIG
Activin B	IL-10 R beta	Nidogen-1	CXCR3	FGF-19	IL-15 R alpha
Spinesin	IL-18 R beta / AcPL	MMP-1	Activin RIA / ALK-2	IL-2	IGFBP-1
GFR alpha-1	APJ	VCAM-1 (CD106)	IGFBP-6	NRG3	TIMP-4
Smad 1	HB-EGF	NOV / CCN3	IGFBP-1	IFN-gamma	Smad 1
NGF R	NeuroD1	CCR9	IGF-1	GFR alpha-4	IL-3
sFRP-3	MMP-1	Chordin-Like 1	GFR alpha-1	Glut1	PIGF
TSLP R	IL-1 F8 / FIL1 eta	IGFBP-1	BMP-8	Sonic Hedgehog (Shh N-terr	Tie-1
TIMP-4	BMP-5	RANTES	Angiopoietin-like 2	IFN-beta	MIP-3 beta
BCMA / TNFRSF17	IFN-gamma R1	NT-3	Activin RII A/B	IL-22 BP	Ubiquitin+1
IL-1 R6 / IL-1 Rrp2	HGFR	Leptin (OB)	Angiogenin	VEGF R2 (KDR)	GDF-15

一部のタンパク質 (HRG- 1 / NRG1- 1、Progranulin、GDNF、Eotaxin / CCL11、Activin B、Smad 1、NGF R、TSLP R、TIMP-4、PIGF、Activin RIA / ALK-2、IL-1 F9 / IL-1 H1、MMP-1、IL-1 F8 / FIL1 eta、BMP-5、SAA、Tarc、MIF、TREM-1) は 2 名の患者に共通して減少率が高く、BAFF R / TNFRSF13C、BCMA / TNFRSF17、GFR alpha-1 の 3 つのタンパク質は 3 名の患者に共通して減少率が高かった。また、4 名の患者で減少率が高いタンパク質として IGFBP-1 が抽出された。IGFBP-1 の減少率が高い 4 名のうち、1 名は iMCD-TAFRO、3 名は iMCD-NOS であり、これら 4 名はいずれもトシリズマブに対して良好な反応を示していた。さらに、IGFBP-1 減少率が高くない iMCD-TAFRO1 名と iMCD-NOS1 名については、トシリズマブの効果が不十分で、C 反応性タンパクも完全陰性とはならなかった。これらの結果は、IGFBP-1 が iMCD の病態に関係している可能性を示唆している。

(3) 血清 IGFBP-1 の解析

iMCD 患者 (iMCD-TAFRO ; 6 名、iMCD-NOS ; 13 名)、健康対照者 28 名、ループス腎炎を有する SLE 患者 12 名、ループス腎炎を伴わない SLE 患者 5 名、関節リウマチ患者 16 名において治療前の血清 IGFBP-1 濃度を測定した。登録された患者および健康対照者の特徴を補足表 3 に要約する。

疾患名	iMCD-TAFRO patients (n=6)	iMCD-NOS patients (n=13)	SLE patients with lupus nephritis (n=12)	SLE patients without lupus nephritis (n=5)	RA patients (n=16)	Healthy controls (n=28)
診断時年齢 (歳)	53.5 (46.75-66)	53 (39.5-70)	40.5 (31.25-48.75)	23 (21.5-49)	68.5 (60.25-81.25)	49 (43.5-55.75)
女性, n (%)	1 (16.67)	7 (53.85)	12 (100)	5 (100)	10 (62.5)	14 (50)
Serum CRP, mg/dL	13.56 (4.33-21.15)	3.03 (1.82-5.02)	0.34 (0.05-0.88)	0.2 (0.11-1.46)	2.875 (0.38-7.18)	
CHAP score	9 (7.5-10.75)	5 (2.5-7.5)				
SLEDAI			20 (16.5-27.5)	9 (8-9.5)		
DAS28-CRP					4.36 (3.73-5.45)	
中央値, IQR						

iMCD 患者と健康対照者の間に年齢の差はなかったが、これらのグループと比較すると、RA 患者は高齢で、SLE 患者は若年であった。性別は疾患特性を反映していた。血清 CRP 値は、iMCD-TAFRO 患者において、他のグループよりも有意に高い値を示した。また、ループス腎炎の有無にかかわらず、SLE 患者ではより低かった。CHAP スコア(5) (CRP 値、ヘモグロビン値、アルブミン値、パフォーマンスステータスからなる活動性スコア)は、iMCD-NOS と比較して iMCD-TAFRO 患者で有意に高かった ($p = 0.0136$)。SLEDAI は、ループス腎炎を有する SLE 患者において、ループス腎炎を有しない SLE 患者と比較して有意に高かった ($p = 0.0017$)。

血清 IGFBP-1 値の比較を図 1 に示す。血清 IGFBP-1 レベルは、iMCD-NOS ($p = 0.0063$)、iMCD-TAFRO ($p = 0.0005$)、およびループス腎炎を有する SLE 患者 ($p = 0.0107$) で健康対照者に比べて有意に高値だった。また、血清 IGFBP-1 値は、iMCD-TAFRO 患者では、iMCD-NOS 患者 ($p = 0.0124$) および関節リウマチ患者 ($p = 0.0045$) と比較して、有意に高値であった。iMCD-TAFRO 患者の血清 IGFBP-1 値は、ループス腎炎を有する SLE 患者 ($p = 0.0549$) およびループス腎炎を伴わない SLE 患者 ($p = 0.0552$) に比べて、有意ではないが高値傾向にあった。以上のことから、血清 IGFBP-1 値は、健康対照者と比較して iMCD 患者で高く、特に iMCD-TAFRO で顕著であった。また、ループス腎炎を伴う SLE 患者も健康対照者と比較して血清 IGFBP-1 値が有意に高く、これらの疾患における病態と血清 IGFBP-1 の関連が示唆された。さらに、iMCD 患者の血清 IGFBP-1 値は、CRP ($p = 0.1188$, $r = 0.3702$) とは明らかな正の相関を示さなかったが、CHAP スコア ($p = 0.0002$, $r = 0.7460$) とは明らかな正の相関を示し、iMCD 活動性と血清 IGFBP-1 の関連を示唆した (図 2)。

iMCD-NOS 患者と iMCD-TAFRO 患者を判別する血清 IGFBP-1 値を ROC 曲線で検討したところ、Univariate Logistic Analysis では、カットオフ値 49131pg/mL で感度 83.3%、特異度 84.6%であった (図 3)。

図 1

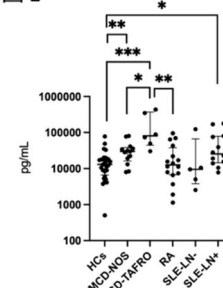


図 2

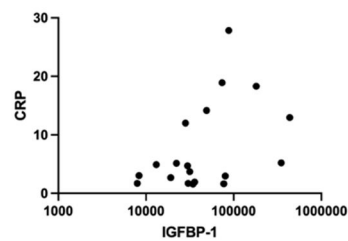
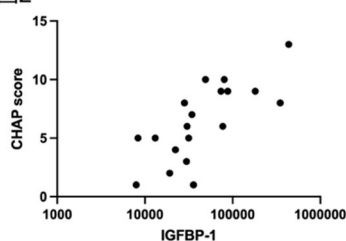
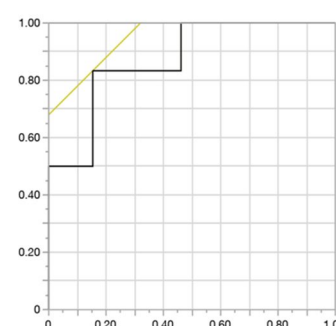


図 3



本研究では、iMCD-TAFRO と iMCD-NOS の分子的な差異を検討した。まず、末梢血 CD4 陽性 T 細胞を用いた RNA シークエンスにおいて、iMCD-TAFRO 患者では iMCD-NOS 患者と比較して mTOR 関連経路が有意に亢進していることを見出した。これは、RNA シークエンスによって iMCD-TAFRO と iMCD-NOS の違いを示した世界で初めての知見である。これまで、iMCD-TAFRO 患者では寛解期と比較してフレア期に mTOR 経路の活性化を示す RNA シークエンスの報告があったが(8)、iMCD-TAFRO 患者を iMCD-NOS 患者と直接比較した報告はなかった。血清タンパク質の解析では、507 種類のタンパク質を網羅的に解析した結果、トシリズマブ投与前後で減少率が高いタンパク質として IGFBP-1 が特定された。iMCD 患者における血清 IGFBP-1 に着目した研究は報告されていないが、血清 IGFBP-1 は mTOR 経路に関与していると考えられており(9, 10)、トシリズマブ投与により減少したことから、iMCD の病態に関与している可能性があると考えられた。そこで、iMCD-TAFRO と iMCD-NOS の患者数をそれぞれ増やし、ELISA による検証を行ったところ、血清中の IGFBP-1 濃度は、iMCD-TAFRO 患者で有意に高いことが判明した。これは iMCD-NOS と比較すると有意であり、iMCD の活動性を示す指標である CHAP スコアと正の相関があった。また、血清 IGFBP-1 値は、RA や SLE などの自己免疫疾患と比較して iMCD-TAFRO 患者で高く、血清 IGFBP-1 が iMCD-TAFRO 患者の病態に関与していることが示唆された。最近、iMCD-TAFRO 患者において、I 型インターフェロンが mTOR シグナル活性化のドライバーとして働くことが報告されたが(8)、SLE 患者においても I 型インターフェロンシグナルの活性化はよく知られており、SLE 患者に対しては I 型インターフェロンを阻害する薬剤すでに臨床応用されている。

一般に、iMCD 患者の中でも iMCD-TAFRO 患者は特に IL-6 阻害剤に抵抗性を示すことが多く、これらの患者では IL-6 に依存しない活性化経路が増強されている可能性があり、その一つが I 型インターフェロンシグナルによる mTOR の活性化であると考えられる。今回の結果は、iMCD-

TAFRO では iMCD-NOS と比較して mTOR 経路がより活性化していることを裏付けている。

本研究では、T 細胞に着目した RNA シークエンスにより iMCD-NOS と iMCD-TAFRO の差異を明らかにした。特に直接比較により iMCD-TAFRO では mTOR 経路が増強されていることが判明した。また、包括的な血清プロテオミクスを実施することにより、iMCD 患者における IGFBP-1 の重要性を初めて報告した。さらに、IGFBP-1 が疾患活動性と関連することを示し、IGFBP-1 が iMCD の新しいバイオマーカーとなる可能性を提示した。

結論として、本研究は、iMCD-TAFRO 患者では iMCD-NOS 患者と比較して mTOR 経路が強く亢進しており、mTOR 経路に関連するタンパク質 IGFBP-1 の発現が明らかに上昇し、iMCD-TAFRO と iMCD-NOS を区別するバイオマーカーとなり得ることを示した。

参考文献

1. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1646-57.
2. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood*. 2020;135(16):1353-64.
3. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood*. 1989;74(4):1360-7.
4. Koga T, Sumiyoshi R, Kawakami A, Yoshizaki K. A benefit and the prospects of IL-6 inhibitors in idiopathic multicentric Castleman's disease. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):302-5.
5. Fujimoto S, Koga T, Kawakami A, Kawabata H, Okamoto S, Mizuki M, et al. Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan. *Mod Rheumatol*. 2018;28(1):161-7.
6. Yu L, Tu M, Cortes J, Xu-Monette ZY, Miranda RN, Zhang J, et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1658-68.
7. Fajgenbaum DC, Langan RA, Japp AS, Partridge HL, Pierson SK, Singh A, et al. Identifying and targeting pathogenic PI3K/AKT/mTOR signaling in IL-6-blockade-refractory idiopathic multicentric Castleman disease. *J Clin Invest*. 2019;129(10):4451-63.
8. Pai RL, Japp AS, Gonzalez M, Rasheed RF, Okumura M, Arenas D, et al. Type I IFN response associated with mTOR activation in the TAFRO subtype of idiopathic multicentric Castleman disease. *JCI Insight*. 2020;5(9).
9. Rajwani A, Ezzat V, Smith J, Yuldasheva NY, Duncan ER, Gage M, et al. Increasing circulating IGFBP1 levels improves insulin sensitivity, promotes nitric oxide production, lowers blood pressure, and protects against atherosclerosis. *Diabetes*. 2012;61(4):915-24.
10. Chiu CJ, Conley YP, Gorin MB, Gensler G, Lai CQ, Shang F, et al. Associations between genetic polymorphisms of insulin-like growth factor axis genes and risk for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):9099-107.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Remi Sumiyoshi, Tomohiro Koga, Kaori Furukawa, Masataka Umeda, Kazuko Yamamoto, Ryoichi Mori, Atsushi Kawakami	4. 巻 233
2. 論文標題 A case of tocilizumab-refractory idiopathic multicentric Castleman's disease successfully treated with sirolimus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clim.2021.108887	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Remi Sumiyoshi
2. 発表標題 Identification of pathways that discriminate between TAFRO type and NOS type in idiopathic multicentric Castleman's disease
3. 学会等名 The 66th Annual General Asssembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Remi Sumiyoshi
2. 発表標題 Serum proteomics reveals insulin-like growth factor binding proteins-1 as biomarkers for idiopathic multicentric Castleman's disease
3. 学会等名 EULAR 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 住吉玲美
2. 発表標題 特発性多中心性キャスルマン病における血清バイオマーカーの解析
3. 学会等名 第65回 日本リウマチ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 住吉玲美
2. 発表標題 特発性多中心性キャスルマン病/TAFRO症候群患者を対象とした末梢血T細胞サブセットの解析
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------