

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08454

研究課題名（和文）成人免疫異常症の診断と病態理解のための基礎的研究

研究課題名（英文）Fundamental research for diagnosis and understanding pathology of adult inborn errors of immunity

研究代表者

木村 直樹（Naoki, Kimura）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・講師

研究者番号：00736184

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）：成人の末梢血中TREC/KRECを測定できる系を確立した。成人初発膠原病患者のTREC/KRECを免疫抑制療法の前後で測定し、以下の知見を得た。1）治療前のTREC値は年齢と負に相関し、KREC値はIgM値と正に相関した。2）治療前TREC値はナイーブT細胞割合、KREC値はナイーブB細胞割合と正に相関した。3）免疫抑制療法によりTREC/KREC値は有意に低下した。4）治療後のTREC変化率とCD4+ T細胞割合の変化は正に相関し、治療後のKREC変化率はナイーブB細胞割合の変化と正に相関した。5）治療前後のKREC変化率はIgM値の変化量と正に相関した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

末梢血TREC/KREC値が成人における免疫抑制状態を定量的に評価する有用な指標となり得ることが示された。これにより、成人における免疫不全症の評価、診断が容易になる可能性がある。このことは、膠原病や自己免疫疾患と診断されている症例の中に潜む原発性免疫不全症の拾い上げ、免疫抑制療法を受けている症例の易感染性の評価に寄与する。さらには成人免疫異常症の病態理解に役立つ可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We established an assay system that can measure TREC/KREC values in adult peripheral blood. We measured TREC/KREC in adult patients with newly diagnosed autoimmune diseases before and after immunosuppressive therapy, and obtained the following findings. 1) Pre-treatment TREC values were negatively correlated with age, and KREC values were positively correlated with IgM values. 2) Pre-treatment TREC values were positively correlated with the naive T cell percentage, and KREC values were positively correlated with the naive B cell percentage. 3) TREC/KREC values were significantly reduced by immunosuppressive therapy. 4) The TREC change rate after treatment was positively correlated with the change in the CD4+ T cell percentage, and the KREC change rate after treatment was positively correlated with the change in the naive B cell percentage. 5) The rate of change in KREC before and after treatment was positively correlated with the amount of change in IgM value.

研究分野：膠原病

キーワード：TREC KREC 免疫抑制療法 免疫異常症

1. 研究開始当初の背景

自己免疫疾患と原発性免疫不全症は病態や発症年齢が大きく異なる別の疾患群とこれまで認識されてきた。しかし、自己免疫疾患として発症しながら根本は免疫不全症と考えられる例や、成人期に発症する免疫不全症が認識されるようになり、また遺伝学的解析が進んで、両者は異なる程度の遺伝的異常を背景にした免疫異常症として同じスペクトラムに含まれると理解されるようになった。両者の病態が混在する例を正しく診断することは診療のアウトカムを向上させ、免疫疾患の理解、未診断疾患の診断、ひいては免疫学の進歩にもつながる。しかし、表現型のみを見て正しく診断することは容易ではなく、また診断確定のための遺伝学的解析を幅広く実施することは困難である。小児科では原発性免疫不全症の簡易的スクリーニング検査として T 細胞・B 細胞新生能の指標である TRECs/KRECs が利用されているが、これが成人免疫異常症において免疫不全症の拾い上げに有用であれば、効率的な診断が可能になる。しかし、成人の自己免疫疾患患者や既に免疫抑制治療を受けている患者でも TRECs/KRECs が低下している可能性があり、その中からの免疫不全症の拾い上げに TRECs/KRECs が有用かどうかを検討するには、まずこれらの患者における TRECs/KRECs の挙動を知る必要がある。

2. 研究の目的

成人での TRECs/KRECs 測定法を確立し、自己免疫疾患患者でのこれらの値を測定するとともに、免疫抑制療法によって受ける影響を明らかにする。

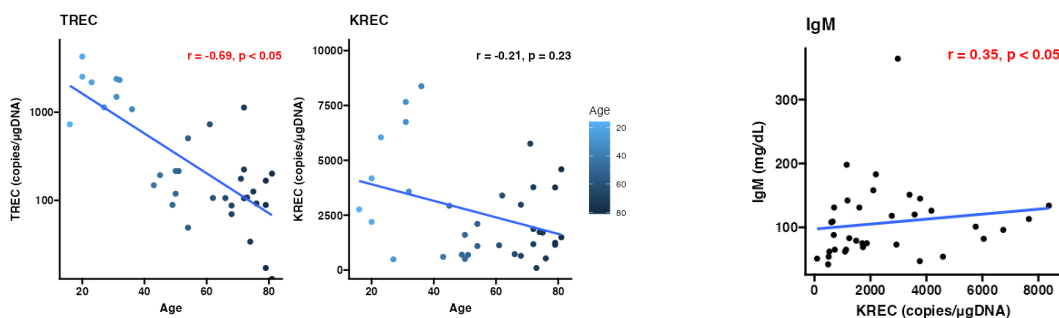
3. 研究の方法

成人膠原病患者の末梢血中の TRECs/KRECs 測定系を確立した。その上で、2022 年 7 月から 2023 年 11 月までに当科に入院し、グルココルチコイド治療を要した成人初発膠原病患者 35 例を登録した。治療前、治療後 3、6 か月の、TREC/KREC 値の測定、末梢血リンパ球亜群解析、血清 IgG/A/M 値の測定を行った。TREC/KREC は末梢血単核球から抽出した DNA を用いて qPCR 法により測定した。リンパ球亜群はフローサイトメトリーにより解析した。TREC/KREC 値の治療前後での変化、各種免疫指標との関連を統計学的に検定した。

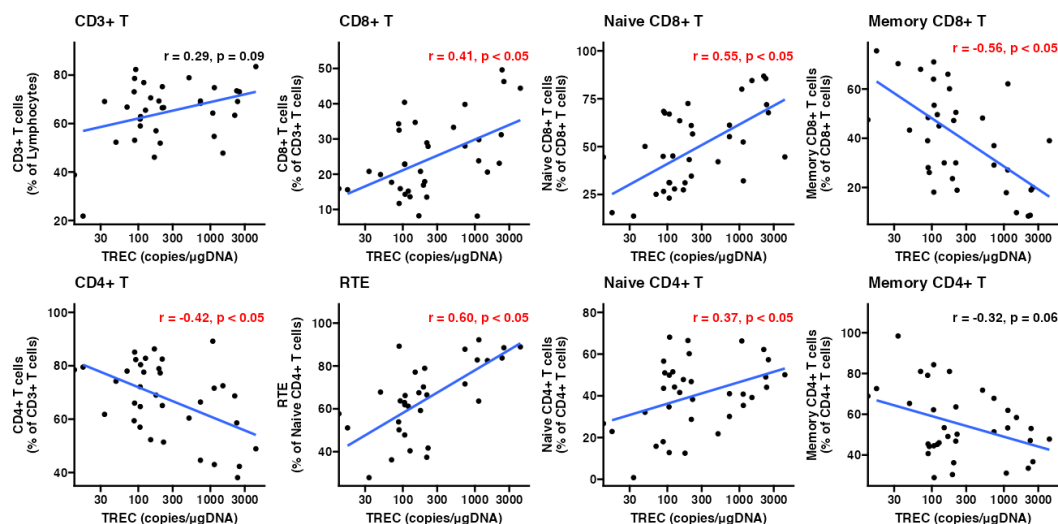
4. 研究成果

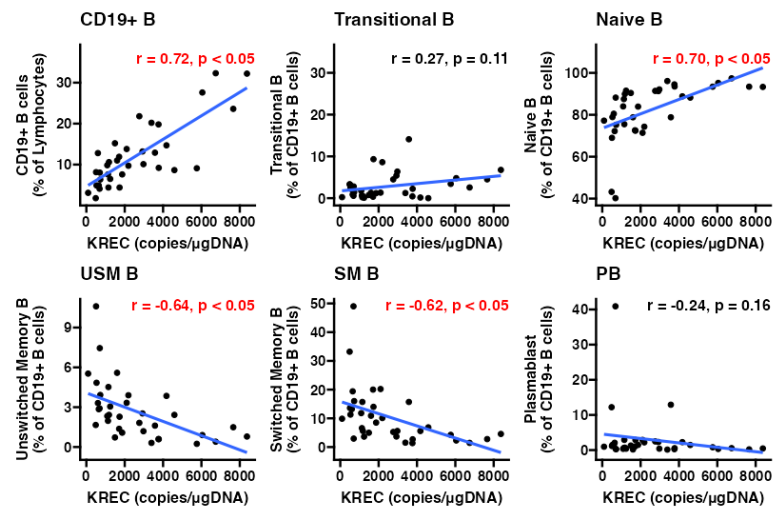
成人の末梢血中 TREC/KREC を測定できる系を確立した。成人初発膠原病患者の TREC/KREC を免疫抑制療法の前後で測定し、以下の知見を得た。

1) 治療前の TREC 値は年齢と負に相関し、KREC 値は IgM 値と正に相関した。

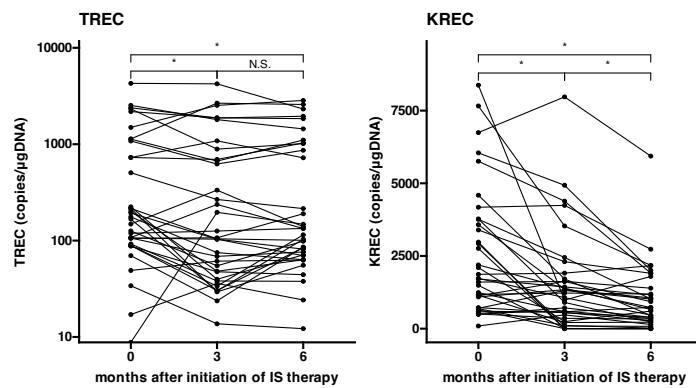


2) 治療前 TREC 値はナイーブ T 細胞割合、KREC 値はナイーブ B 細胞割合と正に相関した。



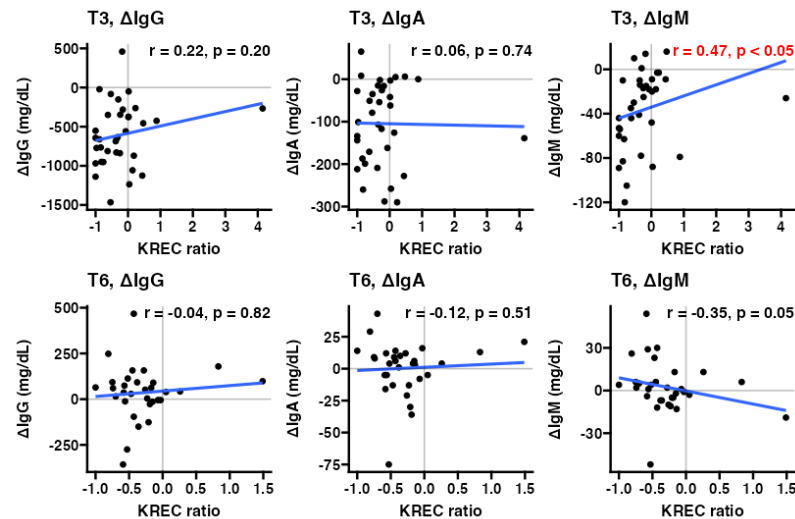


3) 免疫抑制療法により TREC/KREC 値は有意に低下した。



4) 治療後の TREC 変化率と CD4+ T 細胞割合の変化は正に相関し、治療後の KREC 変化率はナイーブ B 細胞割合の変化と正に相関した。

5) 治療前後の KREC 変化率は IgM 値の変化量と正に相関した。



5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1．発表者名 板倉 卓司, 木村 直樹, 佐々木 広和, 細矢 匡, 保田 晋助
2．発表標題 成人膠原病患者におけるqPCR法によるTRECs/KRECs定量を用いたリンパ球新生能評価と、その治療前後での比較
3．学会等名 第51回日本臨床免疫学会総会
4．発表年 2023年

1．発表者名 板倉 卓司, 木村 直樹, 佐々木 広和, 細矢 匡, 今井 耕輔, 保田 晋助
2．発表標題 免疫抑制治療下の成人膠原病患者における免疫指標としてのTREC/KREC測定の意義
3．学会等名 第52回日本臨床免疫学会総会
4．発表年 2024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
研究協力者	板倉 卓司 (Itakura Takuji)		

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
---------	---------