

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08479

研究課題名（和文）成人ステイル病におけるマクロファージ活性化症候群の病態解明と定量化

研究課題名（英文）Clarification of pathophysiology of macrophage activation syndrome in adult Still disease

研究代表者

金子 祐子（Kaneko, Yuko）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：60317112

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,300,000円

研究成果の概要（和文）：成人ステイル病患者72名と健康人16名の末梢血で、遺伝子発現を検討した。成人ステイル病活動期に特徴的な遺伝子として2844のDEGsが抽出され、絞り込みによって疾患活動性スコアを構築した。validation cohortでも有意に疾患活動性を反映する可能性が示唆された。また、成人ステイル病患者37名と健康人5名、その他の膠原病計60名の患者の末梢血で、mass cytometryで合計37のCDと細胞表面グロブリンを染色し47クラスターを同定した。寛解状態の成人ステイル病患者ではNK細胞を中心とした細胞が特徴的に残存することが判明し、マクロファージ活性化機序を担うことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

成人ステイル病は発熱、関節炎、皮疹を三主徴とする原因不明の炎症性疾患である。病態の主体は、マクロファージや好中球を主体とした自然免疫系の異常活性化が病態と考えられている。マクロファージ活性化症候群は、成人ステイル病に併発する致死的重症病態であるが、疾患活動期とマクロファージ活性化症候群併発時のマクロファージ活性化の相違は明確でなかった。本研究で発現遺伝子パターンおよび活性化免疫細胞の詳細な検討を通じて、マクロファージ活性化の定量化と病態に重要な細胞を同定した意義は大きく、さらなる検討によりマクロファージ活性化発症予測や適切な治療介入につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Gene expression was examined in the peripheral blood of 72 adult Still's disease patients and 16 healthy subjects attending the applicant's hospital. The results suggest that the disease activity may significantly reflect the disease activity in the validation cohort. A total of 37 CDs and cell surface globulins were stained by mass cytometry in the peripheral blood of 37 adult Still's disease patients, 5 healthy subjects, and 60 patients with other collagen diseases, and 47 clusters characteristic of adult Still's disease patients were identified. A characteristic residual number of cells, mainly NK cells, were found in adult Still's disease patients in remission, suggesting that they play a role in the macrophage activation mechanism.

研究分野：臨床免疫学

キーワード：成人ステイル病 マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

成人スティル病は発熱、関節炎、皮疹を三主徴とする原因不明の炎症性疾患である。病態の主体は、自己免疫現象でなく、マクロファージや好中球を主体とした自然免疫系の異常活性化が病態と考えられている。遺伝学背景として炎症性サイトカインをコードする一塩基多型などをリスク因子とし、病原体関連分子パターンやダメージ関連分子パターン刺激が To11 様受容体を介してマクロファージを活性化し、IL-1 β 、IL-6、IL-18、IFN γ などの炎症性サイトカインが異常分泌される(図1)。通常予後は良好だが、マクロファージ活性化症候群を発症すると、致命的となりうる。マクロファージ活性化症候群は、成人スティル病に併発する致死的重症病態であるが、活動期成人スティル病のマクロファージ活性化とマクロファージ活性化症候群併発時のマクロファージ活性化の相違は明確でなく、病態としては連続性のある事象と捉えられる反面、臨床的な重症度は明らかに異なる。現状ではマクロファージ活性化症候群への進展は予測不能で、しばしば治療介入後に逆説的に発症し強力な免疫抑制が必要となるため、マクロファージ活性化症候群併発時の病態を解明することは重要である。

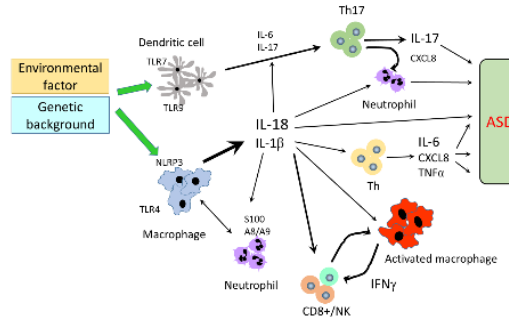


図1 成人スティル病の病態

2. 研究の目的

本研究では、成人スティル病におけるマクロファージ活性化症候群の病態解明とマクロファージ活性化度の定量化および発症予防可能な分子標的の同定を目的とする。

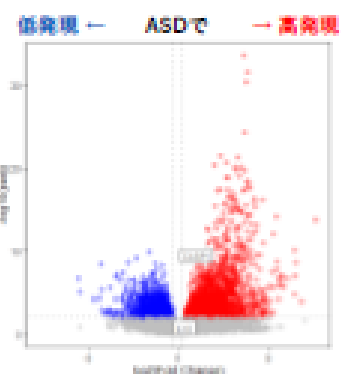
3. 研究の方法

- (1) 申請者の病院に通院中の成人スティル病患者および健常人を対象として、末梢血の遺伝子発現を比較する。成人スティル病患者は、活動期、寛解期、非寛解期、マクロファージ活性化症候群期など、さまざまな疾患活動性状態の患者で検討し、遺伝子発現量による疾患活動性スコア構築を試みた。
- (2) 申請者の病院に通院中の成人スティル病患者および対照として他の膠原病患者の末梢血を採取し、mass cytometryによる詳細なimmunophenotypingを実施し、疾患特徴的な細胞集団の同定を実施した。

4. 研究成果

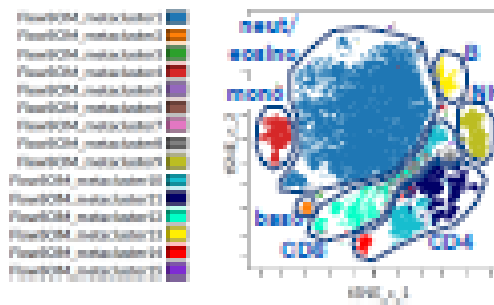
(1) 成人スティル病活動期に特徴的な発現遺伝子の探索

成人スティル病患者72名と健常人16名から末梢血を採取し、全血で遺伝子発現を検討した。成人スティル病患者は、全身性疾患活動性指標であるsystemic feature scoreによって活動期、寛解期、非寛解期を区別した。活動期患者8名と傾向スコアをマッチさせた健常人8名で、成人スティル病活動期に特徴的な遺伝子を探索した。発現変動遺伝子(Differential Expression Genes; DEGs)の閾値をfold change > 1.8, Padj < 0.01と設定したところ、2844のDEGsが抽出された。そこから絞り込むために、説明変数が多くサンプル数が少ない場合でも有用な部分最小二乗回帰モデルを用いて、遺伝子発現による疾患活動性スコアを構築した。本スコアをvalidation cohortとして寛解期および非寛解期の成人スティル病患者に適用したところ、有意に疾患活動性を反映しており、本スコアがマクロファージ活性化の程度を反映する可能性が示唆された。



(2) 成人スティル病に特徴的な細胞集団の同定

成人ステイラ病患者 37 名と健常人 5 名、その他血管炎、関節リウマチ、全身性強皮症など計 60 名の患者から末梢血を採取した。Mass cytometry で合計 37 の CD または細胞表面グロブリンを染色し、細胞を詳細に分類した。健常人および他の全身性自己免疫疾患患者と比較して、成人ステイラ病患者に特徴的な 47 クラスタが同定された。これら 47 細胞クラスタを疾患活動性および使用治療薬から、3 グループに細分類した。ここから寛解状態に分類されても、健常人とは異なる細胞集団が残存しており、NK 細胞を中心とした細胞であることがわかった。これらは今後の治療標的となり、また成人ステイラ病の易刺激性と突然のマクロファージ活性化症候群発症に関与する可能性があり、これら細胞の特徴をさらに検討していく。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kaneko Y	4. 巻 32
2. 論文標題 Interleukin-6 inhibitors for the treatment of adult-onset Still's disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol	6. 最初と最後の頁 12-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/mr/roab004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaneko Y, Takeuchi T	4. 巻 22
2. 論文標題 Interleukin-6 inhibition: a therapeutic strategy for the management of adult-onset Still's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Expert Opin Biol Ther.	6. 最初と最後の頁 79-85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14712598.2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Y, Kaneko Y, Takei H, Tamai H, Kabata H, Suhara T, Yamamoto R, Nagata H, Ishii M, Sasaki J, Hasegawa N, Fukunaga K, Takeuchi T	4. 巻 39
2. 論文標題 COVID-19 shares clinical features with anti-melanoma differentiation-associated protein 5 positive dermatomyositis and adult Still's disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Exp Rheumatol	6. 最初と最後の頁 631 and 638
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 間木麻友、吉田広人、玉井博也、松本紘太郎、吉本桂子、松本義弘、野口真理子、金子祐子
2. 発表標題 末梢血RNAseqを用いた網羅的遺伝子発現解析による成人スチル病疾患活動性評価指標構築の試み
3. 学会等名 臨床免疫学会
4. 発表年 2023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
---------	---------