

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：12501
研究種目：若手研究
研究期間：2021～2022
課題番号：21K16281
研究課題名（和文）I型インターフェロンによる自己反応性B細胞活性化及びループス腎炎発症機構の解明

研究課題名（英文）Role of type I interferon in the autoreactive B cell activation and lupus nephritis

研究代表者
岩本 太郎（Iwamoto, Taro）

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80835083
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究はSLEにおける自己抗体産生及びループス腎炎(LN)の発症・病態形成におけるI型インターフェロン(IFN)の役割を明らかにすることを旨とした。治療前日本人SLEにおいて、IFN活性高値群は皮膚病変や血球減少と有意に相関したが、LNの有無では有意な相関を認めなかった。IFN活性高値群ではその後の臓器障害蓄積が大きいことを明らかにした。IFNとB細胞活性化因子の発現量は正の相関を示し、日本人SLEにおいてIFNの活性化とともに自己反応性B細胞が活性化していることが示唆された。本研究では日本人SLEにおけるIFN産生と臨床病型の関連を明らかにし、IFNをターゲットにした治療戦略基盤を築いた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SLEの発症・病態形成にはIFN活性上昇が深く関わっていることが示唆されているが、IFN高活性がSLEのどのような臓器障害やその後の臓器障害蓄積に関わっているかは不明である。現在のSLE治療はステロイドなどの非特異的な免疫抑制療法が主体であり、副作用も多い。近年SLE治療薬としてIFNをターゲットにした分子標的薬が承認されたが、どのような臨床病型を持つSLEにより有効なのかは未だ不明である。本研究で日本人SLEにおけるIFN産生と臨床病型との関連等が明らかにされたことにより、IFNをターゲットにした治療の最適化戦略を築くことが期待される。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the role of IFN in the pathogenesis of autoantibody production and lupus nephritis (LN) in SLE, we determined the relationship of systemic IFN activity with clinical phenotypes, disease activity, and damage accrual in treatment-naive Japanese SLE. High IFN activity correlated significantly with skin lesions and leukopenia but not with the presence or absence of LN. Furthermore, the high IFN activity group showed a more significant subsequent accumulation of organ damage. Serum IFN and B-cell activating factor expression levels were positively correlated, suggesting that autoreactive B cells are activated along with IFN activation in Japanese SLE. This study clarified the association between IFN expression levels and clinical phenotypes in Japanese SLE and laid the foundation for IFN-targeted therapeutic strategies.

研究分野：リウマチ学

キーワード：全身性エリテマトーデス I型インターフェロン B細胞 自己抗体 臓器障害蓄積 臨床病型

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全身性エリテマトーデス(SLE)は全身の臓器障害を特徴とする予後不良の自己免疫疾患である。SLEの治療目標は、臓器障害蓄積を予防し、生命予後を延長することであるが、SLE治療は依然としてステロイド及び免疫抑制薬による副作用の多い非特異的免疫抑制がその中心であり、より副作用の少ない特異的治療の開発並びに治療戦略が求められている。

SLEの発症及び病態形成にはI型インターフェロン(IFN)が深く関与しており、IFNが自己抗体産生B細胞の活性化、トレランスの破綻に関与することでSLEの病態形成に寄与していると考えられている(Crow MK. Transl Res 2015)。本研究者はこれまでに、SLE患者のIFN産生能と臨床病型や重症度が人種的背景、すなわち遺伝学的背景によって異なることを示し(Iwamoto T. Lupus Sci Med 2018) SLE患者において、血清IFN高値群では重症腎炎であるIII/IV型ループス腎炎(LN)の発症率が有意に高く、血清IFN活性はIII/IV型LNの活動性と相関することを報告した(Iwamoto T. J Rheumatol 2022)。しかし、上記研究は免疫抑制剤使用下の症例での検討であり、さらにSLEは人種的背景の違いによる影響が非常に大きい疾患であるため、治療前かつ日本人SLE患者で研究を行うことが極めて重要である。治療前日本人SLEにおけるIFN活性と臨床病型、特に重症臓器病変であるLNとの関わりは不明であり、さらにはその後の臓器障害蓄積への影響、IFN活性と液性免疫活性化との関連も不明である。

2. 研究の目的

治療前日本人SLEにおけるIFN活性と臨床病型、臓器障害蓄積との関連を検証することにより、SLEにおけるIFNの役割を明らかにし、治療戦略基盤を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 治療前日本人SLE患者におけるIFN産生の解析

WISH bioassayによる血清IFN活性と高感度ELISA法によるIFN α 蛋白量を比較検討する。
血清IFN活性とB細胞活性化因子(BAFF)の発現量の関係を検討する。

(2) 治療前IFN活性と臨床病型との関連の解析

治療前SLE患者の血清IFN活性と臨床病型(EULAR 2019 SLE分類基準の項目)との関連を検討する。

(3) 治療前後におけるIFN活性とSLEの疾患活動性の変化の検討

治療前後の血清IFN活性と疾患活動性(SLEDAI-2K)の変化との関係を検討する。
治療前血清IFN活性と臓器障害蓄積(SLICCC Damage Index: SDI)との関連を検討する。

4. 研究成果

(1) SLE患者は、血清IFN活性及びIFN α 蛋白が増加している

日本人SLE患者40人の治療前後の血清IFN活性を検討した。ヒト血清検体におけるIFN α 蛋白の測定は通常ELISAでは非常に困難なため、我々は高感度に血清IFN活性を測定できるWISH bioassay(Niewold TB. Genes Immun 2007)でIFN誘導遺伝子の発現量からIFN活性を定量算出するPCR法をベースとした方法を用いた。まず、WISH bioassayで求めたIFN活性がIFN α 蛋白濃度と相関するかを、近年開発された高感度ELISA(S-PLEX immunoassay, Meso Scale Discovery, USA)によるIFN α 2a蛋白濃度の定量結果と比較した。その結果、WISH bioassayにより算出されたIFN活性がIFN α 2a蛋白濃度と非常に良く相関することを確認した($r=0.96, p<0.0001$)(図1)。本研究でのIFN測定は全てWISH bioassayにて行った。治療前日本人SLEにおける血清IFN活性を測定した結果、SLE患者では健常者及び他の膠原病疾患と比べ、血清IFN活性が有意に高いことがわかった(図2)。

図 1

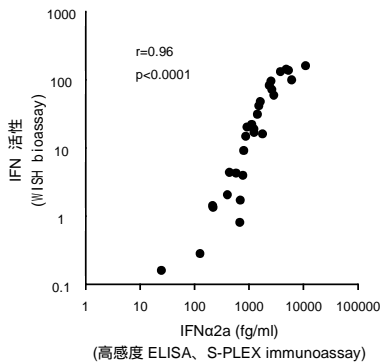


図 2

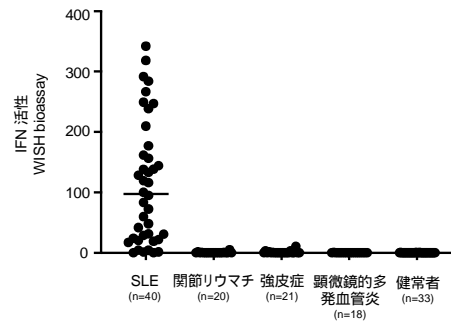
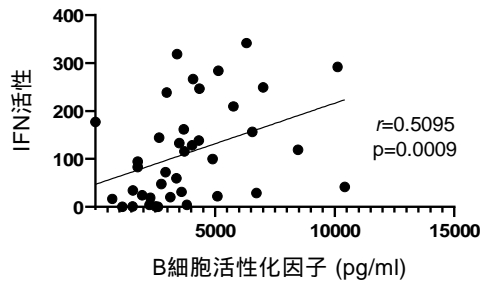


図 1,2 Iwamoto T, et al. Arthritis Res Ther 2023 筆者改変

治療前 SLE の血清 IFN 活性と BAFF の発現量を比較したところ、正の相関関係を認め、IFN が高い SLE 症例においては自己反応性 B 細胞の活性化がより亢進している可能性が考えられた (図 3)。なお、日本人 SLE の IFN 活性と他人種 SLE との比較では、IFN 活性が高いことで知られるアフリカ系米国人やヒスパニック系米国人のそれとほぼ同等の IFN 活性を示した。

図 3



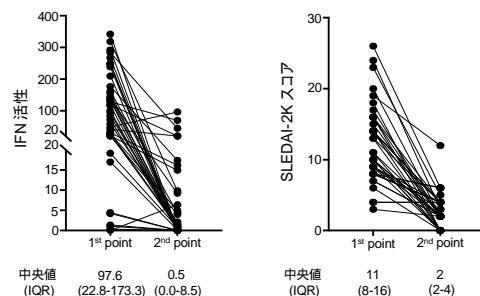
(2) 血清 IFN 活性が高い SLE は発熱、皮膚粘膜病変や血球減少などと関連が強く、重症度も高い
 治療前 SLE 患者の血清 IFN 活性と臨床病型 (EULAR 2019 SLE 分類基準) との関連を検討した。その結果、血清 IFN 活性が高い群ほど、EULAR 2019 SLE 分類基準の合計点数や、SLE の疾患活動性指標 (SLEDAI-2K) が高い正の相関関係を認め、より重症度の高い SLE 患者程、血清 IFN 活性が高い可能性が示唆された。さらに、発熱、皮膚粘膜病変、血球減少、低補体価などの臨床病型を有する SLE 患者でより血清 IFN 活性が高いことを明らかにした。しかし、腎炎の有無とは有意な関連を認めなかった (Iwamoto T, et al. Arthritis Res Ther 2023)。

(3) 治療前 SLE の血清 IFN 活性は臓器障害蓄積予測及び疾患活動性のバイオマーカーとなる可能性がある

SLE 患者の治療前と治療後の血清検体を用い、血清 IFN 活性を測定したところ、疾患活動性 (SLEDAI-2K) の低下に伴い血清 IFN 活性も低下する傾向を認めた。しかしながら、低疾患活動性を達成した SLE 患者においても、その約 4 割に IFN 活性が残存していることがわかった (図 4)。さらに、治療前 IFN 活性が高い症例ほどその後の臓器障害指数 (SLICC Damage Index: SDI) が高いことを見出した。血清 IFN 活性が SLE における臓器障害蓄積予測や疾患活動性マーカーとして有用であるかは未だ議論されているところであるが (Landolt-Marticorena C. Ann Rheum Dis 2009, Rose T. Rheumatology 2017)、その可能性を示す所見である。

図 4 (Iwamoto T, et al. Arthritis Res Ther 2023 筆者改変)

本研究で我々は日本人 SLE における IFN 活性と臨床病型との関連を明らかにし、SLE の IFN をターゲットにした治療戦略基盤の一助となる結果を得られた。今後も SLE の病態形成における IFN 経路の役割に関して研究を進めて行く予定である。



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 1件）

1. 著者名 Iwamoto Taro, Miyachi Kazusa, Kojima Shotaro, Ida Tomoaki, Suzuki Junya, Yamamoto Takuya, Mimura Norihiro, Sugiyama Takahiro, Tanaka Shigeru, Furuta Shunsuke, Ikeda Kei, Suzuki Kotaro, Niewold Timothy B., Nakajima Hiroshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Relationship of systemic type I interferon activity with clinical phenotypes, disease activity, and damage accrual in systemic lupus erythematosus in treatment-naive patients: a retrospective longitudinal analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13075-023-03010-0.	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 -
1. 著者名 Kageyama Takahiro, Tanaka Shigeru, Etori Keishi, Hattori Koto, Miyachi Kazusa, Kasuya Tadamichi, Iwamoto Taro, Ikeda Kei, Igari Hidetoshi, Yokote Koutaro, Nakajima Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Immunological features that associate with the strength of antibody responses to BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccine	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.vaccine.2022.02.045.	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 Iwamoto Taro, Dorschner Jessica M., Selvaraj Shanmugapriya, Mezzano Valeria, Jensen Mark A., Vsetecka Danielle, Amin Shreyasee, Makol Ashima, Osborn Thomas, Moder Kevin, Chowdhary Vaidehi R., Izmirly Peter, Belmont H. Michael, Clancy Robert M., Buyon Jill P., Wu Ming, Loomis Cynthia A., Niewold Timothy B.	4. 巻 49
2. 論文標題 High Systemic Type I Interferon Activity Is Associated With Active Class III/IV Lupus Nephritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 388 ~ 397
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3899/jrheum.210391	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 Kazusa Miyachi, Taro Iwamoto et al.
2. 発表標題 High Type I Interferon Activity is Associated with the Pathogenesis of SLE and the Accrual of Organ Damage in Japanese SLE Patients
3. 学会等名 The 66th Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology
4. 発表年 2022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
---------	---------