

令和 2 年 5 月 9 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16213

研究課題名(和文)免疫学的因子を用いた、ループス腎炎診療のprecision systemの確立

研究課題名(英文) Establishment of precision system for management of lupus nephritis, with utilization of immunological factor

研究代表者

齋藤 俊太郎 (Saito, Shuntaro)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任助教

研究者番号：60626381

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ループス腎炎患者の臨床情報(基本情報、身体所見、一般検査所見、障害臓器、ループス腎炎の病理組織像、治療内容およびその反応性を統一した指標で評価)および研究検体を継続的に取得し、腎組織の病理学的評価において新規に規定したscoring systemを病理学者とも検討し、scoreの入力を完遂した。細胞表面分子、血清タンパクおよび尿検体について集積、プロテオーム解析を施行した。さらにvalidation cohortを作成、統計解析を行い、学会報告を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全身性エリテマトーデス(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)の患者においてその30-60%がループス腎炎を呈し、その生命予後に大きく影響することが知られているが、ループス腎炎の診断/重症度分類には侵襲性の高い腎生検を行う以外に有効な手段がなく、治療反応性も十分とは言えないことから、ループス腎炎のマネジメントには未解決の部分が多いと言える。本研究は免疫学的因子の解析を利用し、ループス腎炎の診断/重症度分類/治療におけるprecision systemの確立への一助となる情報集積手段を確立し、追加検討が必要であるが有用な免疫学的所見を得ることが出来た。

研究成果の概要(英文)：We continuously acquired the clinical information of patients with lupus nephritis (basic information, physical findings, general laboratory findings, damaged organs, pathological histology of lupus nephritis, evaluation of treatment content and its reactivity with a unified index) and samples. In addition, we newly defined the pathological scoring system of lupus nephritis with kidney pathologist, and we completed the evaluation of all the specimen. Cell surface molecules, serum proteins, and urine samples were collected and proteome analysis was also performed. We would set a validation cohort, and planning to report the result in the academical meeting.

研究分野：臨床免疫学

キーワード：ループス腎炎 免疫学的因子

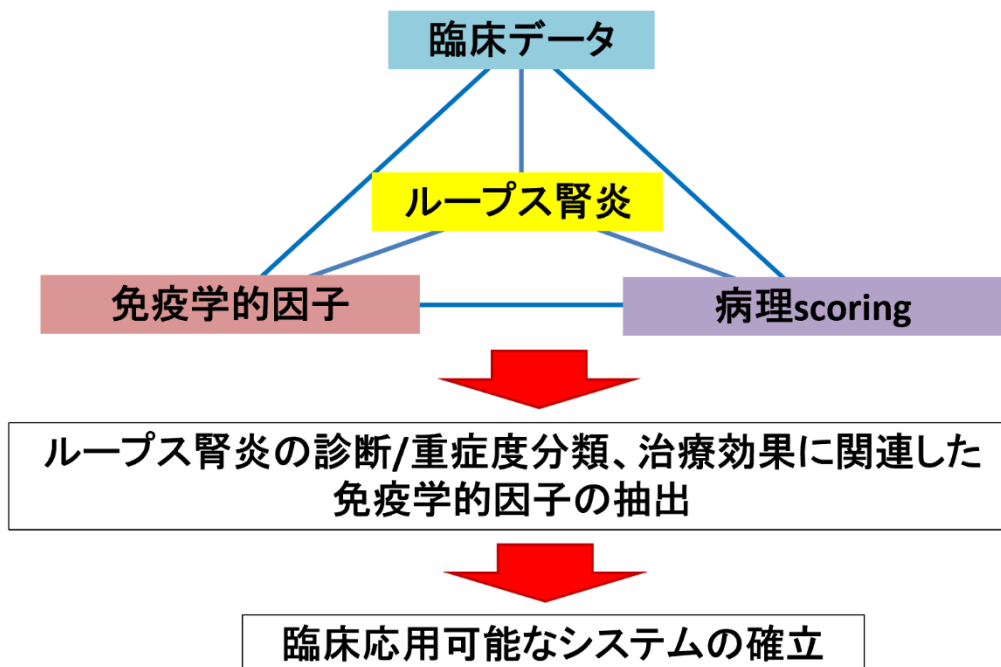
### 1. 研究開始当初の背景

全身性エリテマトーデス(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)は、若年女性に好発する多様な臓器が障害される自己免疫性疾患であり、我が国における SLE 患者数は 10 万人程度である。SLE 患者は高率にループス腎炎を合併するが、多量のタンパク尿からネフローゼに至り、腎機能低下が進行すれば透析などの腎代替療法を必要とする場合もあることから、ループス腎炎は SLE 患者の生命予後に影響する最も重要な臓器障害であると考えられている。ループス腎炎はその病理組織像から大きく 型～ 型までの 6 つの Class に分類され、それぞれに病態が異なるが、包括的に病理組織の全体像を反映可能な Scoring システムは存在しない。ループス腎炎の治療法として、ステロイド療法にシクロフォスファミドやミコフェノール酸モフェチルといった免疫抑制剤を併用することが各種ガイドラインにおいて推奨されている。治療奏効率は complete response では 20-50%程度であり、これを含めループス腎炎のは未解決の部分が多い。ループス腎炎のマネジメントを困難にしている一つの要因として、臨床情報の多様性、多様な臨床情報に関与している免疫学的メカニズムが評価困難であることが挙げられる。ループス腎炎患者のマネジメントにおける precision を考えるにあたり、多様な臨床情報と免疫学的因子、病理組織所見を組み合わせた解析が必要と考えられた。

### 2. 研究の目的

上記の背景の中、本研究は慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科で入力している詳細な臨床情報のデータベース、免疫学的因子の解析に加え、ループス腎炎の病理組織の評価システムを構築し、これらの情報を統合して解析することでループス腎炎の診断、重症度分類(特に病理組織像を反映したバイオマーカーの探索)およびループス腎炎の治療を含めた診療の precision system を確立することを目的とした。また、ループス腎炎においては病理組織上、活動性病変や慢性病変が形成されるが、これに関与する免疫学的因子を、尿検体や血液検体などを用いて明らかにすることで診断/重症度評価/治療効果予測マーカーを確立し、新規の治療ターゲット分子を探索することを目的とした。

### 3. 研究の方法



- ・ 詳細な臨床情報を取得し、新規検体においても情報取得を継続した。
- ・ 申請者は自ら腎生検を施行し、研究解析においても同意の得られている豊富な病理検体を有しており、病理専門医と相談のもと、既存の病理組織の評価システムを加味し、ループス腎炎の病理の全体像を評価する Scoring システムの構築について検討した。
- ・ 末梢血を用いた末梢血細胞表面分子、トランスクリプトーム解析、血清タンパクの網羅的解析を行い、mass data の統計解析を組み合わせることで、ループス腎炎の診断/Class 分類/病態/治療反応性と関連する免疫学的因子を抽出する。

- ・サンプル数を増加させ、これらの因子がループス腎炎の診断、重症度分類、治療予測に有用なマーカーであることを確認し、複数因子を組み合わせた統計学的検討を行った。
- ・ループス腎炎患者の尿検体も継続的に採取し、尿タンパクの解析も合わせて行うことで腎組織の病理 Score との相関性を検討した。
- ・抽出された因子の病理組織の免疫学的染色を施行し、ループス腎炎の病態を説明可能な因子についてさらに検討を行う。
- ・さらに免疫学的因子からループス腎炎を分類し、治療反応性を検討することで、この観点から治療有効性に直結するような、新たなループス腎炎の免疫学的分類を行う。

#### 4. 研究成果

ループス腎炎患者の臨床情報(基本情報、身体所見、一般検査所見、障害臓器、ループス腎炎の病理組織像、治療内容およびその反応性を統一した指標で評価)および研究検体を継続的に取得した。腎組織の病理学的評価において新規に規定した scoring system を病理学者とも検討し、score 入力を完遂した。これまでに包括的に病理組織の全体像を反映可能な Scoring システムは国内外を含めてなく、本 Scoring システム自体の有用性を検討することも重要である。本 Scoring システムの検討には病理医との綿密な検討を要したため、本期間内で同 Scoring システムを組み合わせた解析の結果を得ることは出来なかった。血球上の細胞表面分子について網羅的に解析を行い、血清タンパクおよび尿検体について集積、プロテオーム解析を施行した。中間解析では CD4 陽性 T 細胞中の Tfh2 細胞の割合と尿タンパク量の相関など、その他にもいくつかの臨床像と相関する因子が抽出されたが、サンプル数を増加させた検討が必要である。さらに validation cohort を作成、統計解析を行い、学会報告を行う予定である。本研究のように多様な臨床情報、ループス腎炎の病理組織像、免疫学的因子をそれぞれに組み合わせた解析は国内外を含め類を見ないため、サンプルサイズを増加させた後の本解析結果にはインパクトがあると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----