

平成21年 3月16日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19790709

研究課題名（和文）血球貪食症候群における臓器障害メカニズムの細胞レベルでの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the role of hypercytokinemia in hemophagocytic lymphohistiocytosis

研究代表者

田村 一志（TAMURA KAZUSHI）

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：70396646

研究成果の概要： 血球貪食症候群は、高サイトカイン血症による臨床症状を呈する疾患群である。本研究では、血球貪食症候群症例において血清中の27種類のサイトカイン濃度を測定した。さらに治療経過とともに経時的にサイトカイン濃度の測定をした。その結果、血球貪食症候群の病態において、IL-2、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、MIP-1 $\beta$ 、IL-8、IFN- $\gamma$ 、IP-10といったサイトカイン群が重要な役割を果たしており、特にMCP-1とMIP-1 $\beta$ 、IL-8が病勢を鋭敏に反映していることを解明した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	0	1,600,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	510,000	3,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：血球貪食症候群、細胞・組織、シグナル伝達、薬剤反応性、トランスレショナルサーチ

## 1. 研究開始当初の背景

小児において血球貪食症候群は、極めて予後不良の経過をとることがある重要な疾患群である。本症候群は、単球および血球貪食細胞の増加と高サイトカイン血症による臨床症状、検査所見の変化をきたし、先天性の遺伝子異常やウイルス感染、膠原病、悪性腫瘍などの基礎疾患による免疫の活性化の結果として発症する。現在、治療戦略としては

遺伝子異常の有無や、抗がん剤を含む強力な化学療法に対する初期治療反応性をみて、継続治療の選択を行っているが、発症初期の段階での予後の予測が困難なことや抗がん剤の副作用、特にエトポシドによる二次がん発生の問題があることなどから、臨床の現場では適切な治療方針の決定に苦慮している。以上のことから血球貪食症候群の治療に際して、臓器障害の程度や精度の高い治療反応性

の評価に基づき、予後を予測し症例毎に適切な治療法の選択が可能となることが望ましいと考えられている。

病態の中心となる高サイトカイン血症に関する研究では、これまでに 1, 2 種類のサイトカインを個別に測定した報告はあるが、他種類のサイトカインを経時的に臨床症状とともに解析した報告はなく、また、極めてまれな疾患であることから、詳細な病態の解明には至っていない。血球貪食症候群症例に対する新たな治療戦略を立案するためにも、多種に及ぶサイトカインの検討を行い、高サイトカイン血症に基づく病態を細胞レベルで解明していく必要がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、血球貪食症候群の原疾患別に、病初期からの多種類の血中サイトカイン濃度を経時的に測定し、臨床症状、および化学療法に対する治療反応性と合わせて詳細に解析を行う。そして、原疾患の鑑別や治療反応性を評価するために必要な因子の解明をおこなうことから、高サイトカイン血症に基づく病態の解明、臓器障害メカニズムの細胞レベルでの解明を目指した。

## 3. 研究の方法

血球貪食症候群症例の患者血清を同意を得た後に収集する。ウイルス感染の有無、治療経過、臨床検査結果など、血球貪食症候群の原疾患別に臨床像を詳細に記録する。

次に、血清中の 27 種類のサイトカイン濃度 (IL-1 $\beta$ 、IL-1ra、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、G-CSF、GM-CSF、MCP-1、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、Eotaxin、FGF basic、IP-10、PDGF-BB、RANTES、VEGF) を Bio-plex assay kit system により測定した。さらにコントロール群として正常コントロールおよ

び発熱コントロール (急性上気道炎に伴い発熱を呈したもの) の血清中のサイトカイン濃度を比較対照として測定した。各サイトカイン濃度をコントロール群と比較したほか、治療経過や血液検査所見、ウイルス感染の有無と合わせて解析を行った。

## 4. 研究成果

血球貪食症候群 7 症例において、急性期に血中 IL-2、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、MIP-1 $\beta$ 、IL-8、IFN- $\gamma$ 、IP-10 濃度の高値を認め、各コントロール群のとの比較でも統計学的に有意差が認められた (図 1、図 2)。

図 1.

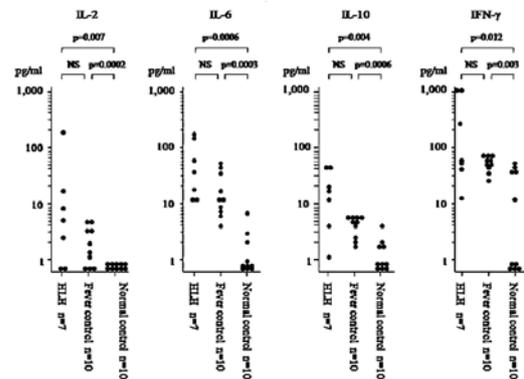
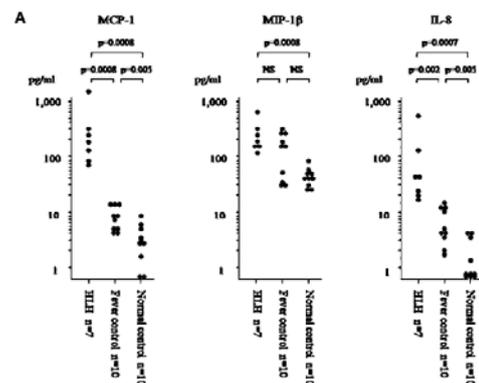


図 2.



これらの値は寛解期には低下を認め、統計学的に有意であった (図 3)。

さらに治療経過と合わせてサイトカイン濃度の変動を解析すると、特に MCP-1 と MIP-1 $\beta$ 、IL-8 に関しては従来の血球貪食症候群の血液マーカー (LDH、フェリチン、トランス

アミナーゼ)と比較してより鋭敏な変動を示すことが認められた(図4)。とくに MCP-1 と MIP-1 $\beta$ の間には統計学的に有意な相関が見られた。

以上より、血球貪食症候群の病態において、IL-2、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、MIP-1 $\beta$ 、IL-8、IFN- $\gamma$ 、IP-10 といったサイトカインが重要な役割を果たしており、特に MCP-1 と MIP-1 $\beta$ 、IL-8 が病勢を鋭敏に反映していることを本研究で初めて示した。これらサイトカインの変動は治療効果判定および治療方針の決定に有用なデータとして期待できる。

図 3

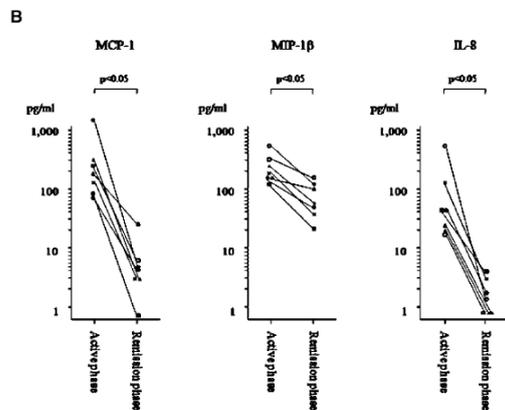
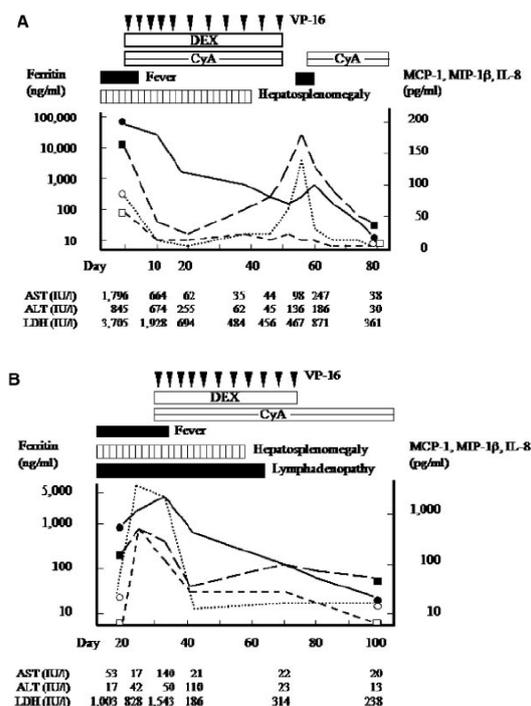


図 4



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Tamura K, Kanazawa T, Tsukada S, Kobayashi T, Kawamura M, Morikawa A  
Increased serum monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inflammatory protein-1 $\beta$ , and interleukin-8 concentrations in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood and Cancer*. 2008;51:662-668. 査読有

[学会発表] (計 3 件)

- ① 田村一志、金澤 崇、塚田昌大、小林 徹、森川昭廣、血球貪食症候群の病勢評価におけるケモカイン、MCP-1 および MIP-1 $\beta$  の有用性、第 110 回日本小児科学会学術集会 2007. 4. 20、京都
- ② 田村一志、金澤 崇、塚田昌大、柴 徳生、森川昭廣、血球貪食症候群の病勢評価におけるケモカイン、MCP-1 および MIP-1 $\beta$  の有用性、第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 2007. 10. 11、京都
- ③ 田村一志、金澤 崇、塚田昌大、柴 徳生、小林 徹、溝口史剛、川村眞智子、森川昭廣、血球貪食症候群の病勢評価におけるケモカイン、MCP-1 および MIP-1 $\beta$  の有用性、第 69 回日本血液学会・第 49 回日本小児血液学会 2007. 12. 14、仙台

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田村 一志 (TAMURA KAZUSHI)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：70396646