

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16594

研究課題名（和文）POEMS症候群におけるサイトカインプロファイル解析と臓器特異的治療点の探索

研究課題名（英文）Comprehensive cytokine analysis and search for organ-specific treatment in POEMS syndrome

研究代表者

水地 智基（SUICHI, Tomoki）

千葉大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：70788653

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：POEMS症候群患者と健常者の血清検体を用い、サイトカインを測定し両者の比較を行ったところ、POEMS症候群患者においてVEGF、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、IP-10、MCP-1値の増加が認められた。さらに、全身性浮腫（capillary leak syndrome）を呈した患者ではIL-6の増加がみられた。また、肺高血圧症を合併した患者ではIP-10の増加がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

POEMS症候群は形質細胞の異常に基づき様々な全身症状を呈する希少難治性疾患である。サリドマイドが標準治療になりつつあり、その治療成績は向上しているが、全身性浮腫（capillary leak syndrome）や肺高血圧症などの重篤な合併症により、予後不良な転帰をたどる可能性がある。本研究でcapillary leak syndromeや肺高血圧症との関連が示唆されるサイトカインが同定された。それらのサイトカインは、重篤な合併症を有するPOEMS症候群に対する新規治療標的になる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We performed comprehensive measurement of cytokine levels in serum samples from patients with POEMS syndrome and healthy subjects. Increased levels of VEGF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IP-10, and MCP-1 were observed in patients with POEMS syndrome. Furthermore, IL-6 was elevated in the group of patients with POEMS syndrome who had generalized edema (capillary leak syndrome). In addition, IP-10 was elevated in the patients with POEMS syndrome who had pulmonary hypertension.

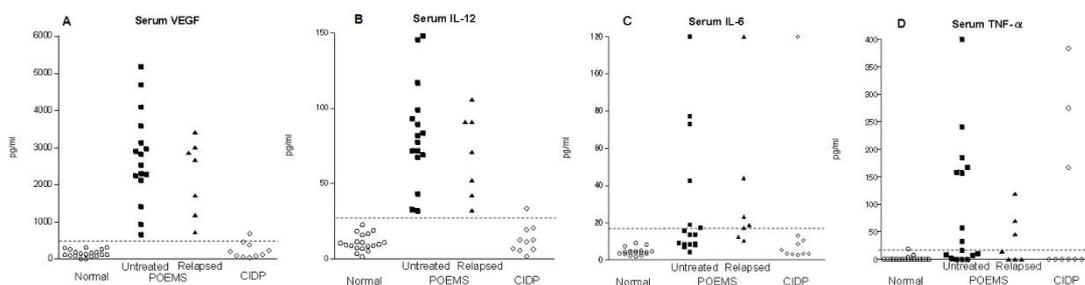
研究分野：脳神経内科学

キーワード：POEMS症候群 形質細胞 血管内皮増殖因子 サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

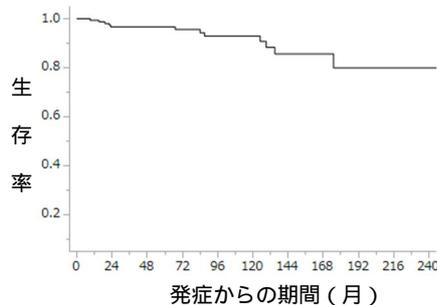
POEMS 症候群は、単クローン性形質細胞増殖を基盤に、多発ニューロパチーを中核とした多彩な全身症状を呈する希少疾患である。本症候群の病態の中心は、血管内皮増殖因子 (VEGF) の過剰産生と考えられている。VEGF は血管透過性亢進作用や血管新生作用を有するため、本症候群において浮腫・胸腹水、皮膚血管腫、臓器腫大などの症状を惹起すると推定される。しかし、その他の症状が生じるメカニズムには不明の点が多い。当研究グループは、本症候群患者血清中において、VEGF のみならず、TNF- α 、IL-6、IL-12 等の炎症性サイトカインが増加していることを報告している (Kanai et al. Neurology 2012: 図 1)。この知見から、本症候群の病態において、複数の炎症性サイトカインが重要な役割を果たしており、臨床的多様性や重症度に影響していることが推察される。

図 1. POEMS 症候群におけるサイトカイン増加



POEMS 症候群の新規治療開発は骨髄腫の治療を応用するという戦略で進められてきた。本症候群に対して副腎皮質ステロイドを中心とした治療が行われていた 1980 年代には、その生命予後は平均 2-3 年と、非常に予後不良な疾患であった。しかし、2000 年以降にサリドマイドを始めとする形質細胞を標的とした治療により、その生命予後は飛躍的に向上した。2015 年に実施された全国疫学調査によると、本邦における 10 年生存率は 93% となっている (Suichi et al. Neurology 2019: 図 2)。

図 2. POEMS 症候群の生命予後



一方で難治例も存在し、予後不良因子として肺高血圧、胸水、腎障害、低アルブミン血症などが報告されている。一部の患者では、亜急性に進行する全身性浮腫と大量の胸腹水貯留 (capillary leak syndrome) や重症肺高血圧を合併することがあり、形質細胞を標的とした治療が奏功する前に、急速に進行する呼吸・循環不全を生じ致命的な転帰となる。このような重篤合併症の病態を解明することができれば、亜急性増悪に対する新規治療の開発につながり、本症候群の更なる予後改善に寄与する可能性がある。

2. 研究の目的

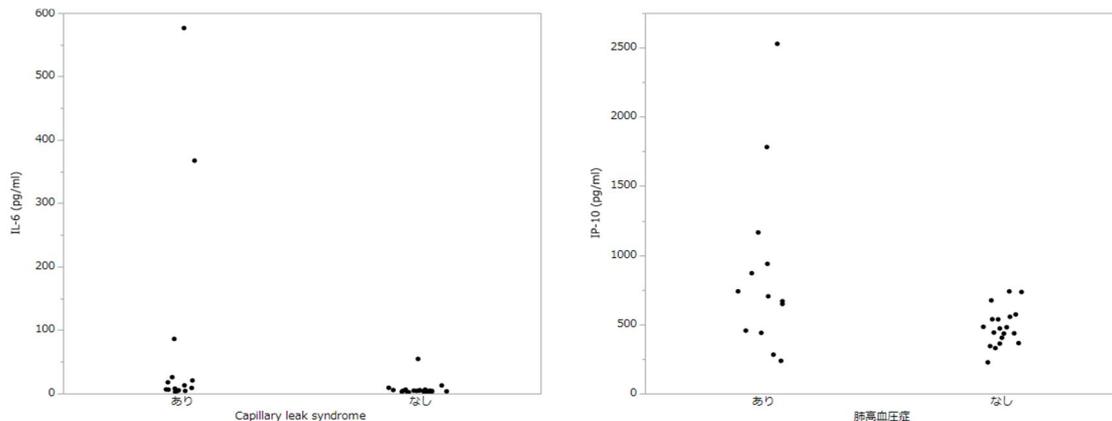
POEMS 症候群における特定のサイトカインと臓器障害発症との関連を明らかにすることを目的とする。特に、重篤な合併症である capillary leak syndrome や肺高血圧を生じる患者のサイトカインプロファイルを明らかにすることに主眼を置く。

3. 研究の方法

POEMS 症候群とコントロールとして年齢調整を行った健常対照の血清検体から、Bio-Plex マルチプレックスシステムを用いてサイトカインを測定し、POEMS 症候群におけるサイトカイン濃度と臨床パラメータとの相関を検討する。POEMS 症候群の臨床情報は、年齢、性別、罹病期間、神経学的重症度 (Overall neuropathy limitations scale)、神経伝導検査パラメータ (正中神経遠位潜時、伝導速度、複合筋活動電位)、capillary leak syndrome (大量胸水、腹水、心嚢水貯留)、肺高血圧症 (推定肺動脈圧)、血清アルブミン、推定クレアチニンクリアランスを診療録から後ろ向きに調査する。

4. 研究成果

POEMS 症候群患者治療前 42 例および治療後寛解期 10 例、健常対照 17 例の合計 69 例の血清検体から 9 種類のサイトカイン (VEGF、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IP-10、MCP-1) を測定した。POEMS 症候群治療前血清において VEGF、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IP-10、MCP-1 が増加していた。Capillary leak syndrome を合併した症例では、IL-6 が増加していた。また、肺高血圧症を合併した症例では、IP-10 が増加していた。本研究で capillary leak syndrome や肺高血圧症との関連が示唆されるサイトカインが同定された。これらのサイトカインは、重篤な合併症を有する POEMS 症候群に対する新規治療標的になる可能性がある。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Suichi Tomoki, Misawa Sonoko, Sekiguchi Yukari, Shibuya Kazumoto, Nakamura Keigo, Kano Hiroki, Aotsuka Yuya, Otani Ryo, Morooka Marie, Tsukamoto Shokichi, Takeda Yusuke, Mimura Naoya, Ohwada Chikako, Sakaida Emiko, Kuwabara Satoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Combined Therapy with Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2567 ~ 2572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8786-21	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Tomoki Suichi, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Kazumoto Shibuya, Atsuko Tsuneyama, Yo-ichi Suzuki, Keigo Nakamura, Hiroki Kano, Satoshi Kuwabara
2. 発表標題 Induction therapy for POEMS syndrome: A comparison study of thalidomide, lenalidomide and bortezomib
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoki Suichi
2. 発表標題 POEMS syndrome
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Castleman Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水地智基、三澤園子、渋谷和幹、関口縁、中村圭吾、狩野裕樹、青墳佑弥、大谷亮、諸岡茉里恵、桑原聡
2. 発表標題 POEMS症候群に対するイキサゾミブ・レナリドミド・デキサメタゾン療法
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoki Suichi, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Kazumoto Shibuya, Atsuko Tsuneyama, Yo-ichi Suzuki, Keigo Nakamura, Hiroki Kano, Satoshi Kuwabara
2. 発表標題 Induction therapy for POEMS syndrome: A comparison study of thalidomide, lenalidomide and bortezomib
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomoki Suichi, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Kazumoto Shibuya, Atsuko Tsuneyama, Yo-ichi Suzuki, Keigo Nakamura, Hiroki Kano, Yuya Aotsuka, Ryo Otani, Marie Morooka, Satoshi Kuwabara
2. 発表標題 Indication of autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoki Suichi, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Kazumoto Shibuya, Atsuko Tsuneyama, Yo-ichi Suzuki, Keigo Nakamura, Hiroki Kano, Yuya Aotsuka, Ryo Otani, Marie Morooka, Satoshi Kuwabara
2. 発表標題 Optimal candidates of autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome
3. 学会等名 2021 PNS Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------	---------