

ANCA 関連血管炎における好中球免疫チェックポイント分子の機能解析とその治療応用

西出真之

大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学

【研究の背景】

ANCA 関連血管炎(AAV)は、全身の小型血管に炎症を生じる難治性の免疫疾患であり、申請者は最近、好中球上に発現する免疫関連分子「セマフォリン」が、好中球の活性化を阻止するブレーキ役として働いており、このブレーキが外れてしまうことが AAV の発症に関与することを解明した。AAV におけるセマフォリンの病態学的関与をさらに明らかにするため、本研究に対して 2018 年度より本財団の助成をいただき、2019 年 11 月より継続助成課題として引き続き取り組んできた。

【目 的】

AAV におけるセマフォリンの病態学的関与を明らかにし、新たな治療法、診断法の開発に繋げること。

【方 法】

本研究では、AAV の病型のうち、高度な腎炎を呈する顕微鏡的多発血管炎(MPA)と、上下気道に好酸球性炎症を合併する好酸球性肉芽腫性多発血管炎(EGPA)を研究対象とし、モデルマウスの立ち上げを行った。MPA モデルは、リコンビナント MPO タンパクを MPO 欠損マウスに免疫し、脾臓採材を行い、脾細胞を Rag2 欠損マウスに移入する事により、腎血管炎を発症させた。

EGPA は、全身性の適切なモデルが存在しないため、局所病変として高率に合併する好酸球性副鼻腔炎に着目し、副鼻腔の血管周囲に好酸球性炎症を生ずるアスペルギルス死菌移入モデルを用いた。各モデルの病勢評価は、組織所見(腎・副鼻腔)、血清・尿・鼻腔洗浄液のラボ検査により行った。モデルマウスを樹立できたものについては、抗セマフォリン抗体を用いた前臨床試験を行い治療効果の判定を行った。

【結 果】

脾細胞移入 MPA モデルは、高度の半月体形成性糸球体腎炎を生じ、尿たんぱく値の上昇を認めた。しかし、本モデルは、リコンビナント MPO 準備のコスト、作成にかかる時間、全脾細胞移入のため、Anti-MPO 抗体が真に Pathogenic であるか明確でない等の問題があり、そのまま治療実験に使用するのは難しいと考えた。この問題を解決するため、今年度はドナーマウスから Anti-MPO 抗体を表出している B 細胞をソーティングし、MPO 高反応性のモノクロー抗体を複数種類取得、投与する事で腎血管炎を引き起こす手法を開発し、成功した。

前年度より進捗を報告していた好酸球性副鼻腔炎モデルについては、立ち上げ～抗セマフォリン抗体を用いた治療実験までを完了し、抗セマフォリン抗体が好酸球性血管炎症の軽減、鼻腔洗浄液内炎症性サイトカインの低下をもたらし、病態を軽減させることを結論づけ、論文報告を完了した。

【考 察】

セマフォリンは、各細胞の活性化に伴ってマトロプロテアーゼの作用により膜から切断され、遊離型として血中に分泌される。セマフォリンの上昇が血管内皮細胞の透過性を増強し、好酸球の血管外漏出を引き起こすことを我々が用いた抗体が抑制する機序が考えられ、新たな治療として有用である可能性がある。本研究を通じて、セマフォリンは好中球だけでなく、好酸球にも発現し、血管炎に密接に関連している事が明らかとなり、今年度論文報告を行った。細胞特異的な分子ではないという一方で、セマフォリンを標的とする治療が AAV の全病型に幅広く有用である可能性がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

血清の分泌型 SEMA4D 濃度の上昇は、ANCA 関連血管炎においては、血管炎の病勢を反映するマーカーとして有用であり、好酸球性副鼻腔炎においては、疾患の重症度や鼻腔内ポリープのスコアと相関することがわかった。今後、引き続き MPA モデルの樹立、前臨床試験に取り組む事で、難治性血管炎の患者を救う研究に繋げていきたい。

【参考・引用文献】

Tsuda T, Nishide M, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):843-854.

Nishide M and Kumanogoh A. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Jan;14(1):19-31.

Nishide M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1440-1448.