

血友病性関節症発症メカニズムの解明

寺島明日香

東京大学 大学院医学系研究科 骨免疫学寄付講座

【研究の背景】

血友病は血液凝固因子の欠損または活性低下によって発症する遺伝性血液凝固異常症である。有効性・安全性が高い血液凝固製剤を用いた治療法の発展により、予後は格段に改善したものの、血友病患者で多く見られる血友病性関節症に関しては、症状を改善する薬剤がなく、時が経つにつれ悪化してしまうと関節置換術を行うしか治療法がない。ところが、出血しやすい血友病患者の外科手術は止血コントロールが必須であり困難を極めるため、容易に行えるものでもない。従って、予防を第一に考えるべき疾患であるにも関わらず、血友病性関節症による骨破壊を抑制する有効な薬剤は未だに報告されていない。血友病性関節症は、関節内出血により滑膜炎が進行し、骨破壊→関節障害が生じると考えられているが、他の関節症研究と比べ、未開拓なまま取り残されている。

【目 的】

血友病性関節症の骨破壊と炎症性骨疾患の病態との類似点を鑑みると、特定の免疫細胞サブセットが間葉系細胞あるいは他の血球細胞との相互作用を介して、もしくは破骨細胞前駆細胞との直接的な作用を介して、破骨細胞の分化を誘導することで骨破壊に寄与する可能性が高いと考えられる。そこで本課題において免疫細胞と骨代謝細胞の相互作用に着目した血友病性関節症特異的な関節破壊メカニズムを解明し、新たな治療法開発の分子基盤を築くことを目的とする。

【方 法】

血友病性関節症特有のメカニズムを個体レベル・分子レベルで解明するために、マウスモデルを確立し、解析することを試みた。血友病 A と同様の変異・表現型を示す、血液凝固因子 VIII の欠損マウス (*f8^{-/-}*マウス) の右膝関節腔に 30G 針を穿刺し、関節腔内に出血を引き起こした。関節腔内出血誘導後にマイクロ CT 解析、病理解析による関節破壊の評価を行なった。また、出血後の関節部位に集積する免疫細胞をフローサイトメリーにより確認した。さらに血友病性関節症特異的な遺伝子発現変動を明らかにするため、RNA seq による網羅的解析を行なった。

【結 果】

関節を針で穿刺し出血を誘導すると、4 週間には著しい骨破壊が観察された。破骨細胞特異的に発現する酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP) 陽性破骨細胞は穿刺後わずか 1 週間という早期に出血部位に検出された。そこで、出血誘導後 1 週間で関節に集積する細胞の解析を行なったところ、マクロファージや好中球などミエロイド系細胞が観察された。大量の出血により溢出した赤血球から遊離した鉄が出血臓器内に沈着し最終的にヘモジデリンが蓄積してしまうが、TRAP 陽性破骨細胞とヘモジデリンの沈着は必ずしも一致しないことが明らかとなった。血友病性関節症特異的な変化を分子レベルで解析するため、RNA seq を実施したところ、破骨細胞や好中球を活性化するような遺伝子の発現上昇が出血後 2-5 日目には起きていた。さらに、炎症関連の遺伝子の発現上昇が起きていた。破骨細胞分化に必須である receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ligand (RANKL) とその受容体の発現上昇が観察され、同時に IL-1 β や IL-6 の発現上昇も見出され

た。一方で TNF や IL-17 は低いレベルで推移していた。

【考 察】

マウスモデルを用いて出血時から経時的に調べたことにより、出血後早期に RANKL の発現上昇や破骨細胞分化亢進が起きていることが明らかとなった。これは、1 度でも出血すると関節破壊の恐れがあることを示唆する。また、出血部位にはマクロファージや好中球が多く集積していた。興味深いことに、他の関節症で関連が深い TNF や IL-17 は血友病性関節症では低いレベルのままである一方、IL-1 β や IL-6 といった炎症性サイトカインの上昇が起きていた。こうした変化は血友病性関節症特異的な変化であると考えられ、新規の治療ターゲットとなる可能性が高い。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

血友病患者で多く見られる血友病性関節症に関しては関節置換術を行うしかない。ただでさえ出血しやすい血友病患者の外科手術には止血コントロールが必須であり、高額な血液凝固製剤を大量に必要とする。止血コントロールが順調でない場合、1 件に数億円の血液凝固製剤が使用された手術例も存在する。血友病性関節症発症メカニズムが明らかになれば、外科手術を回避することができる可能性がある。また、血友病性関節症を発症した方の平均寿命と健康寿命の差は 20-30 年とされており、これは一般的な日本人平均の 2-3 倍にあたる。関節症のために日常生活動作や生活の質(QOL)が著しく脅かされていることは明らかである。

本課題は今までに治療法のない血友病性関節症に新規治療法の糸口を与え、血友病性関節症罹患者 QOL 向上ばかりか、医療費の削減にも繋がるという臨床的意義を持つ。