

大型血管炎の病態解明に基づく新規疾患活動性マーカーの同定

中岡良和

国立循環器病研究センター研究所 血管生理学部

【研究の背景】

血管炎は血管壁を炎症の場とする疾患の総称であり、障害される血管のサイズによって分類される。大型血管炎には高安動脈炎と巨細胞性動脈炎が含まれ、いずれも厚生労働省の指定難病となっている。高安動脈炎は原因不明の大型血管炎であり、主に大動脈とその第1分枝の狭窄・閉塞や拡張をきたす。標準治療は副腎皮質ステロイドであるが、高用量のステロイドで一時的な寛解に至っても、減量過程の再燃が半数以上でみられ治療に難渋することも多く、ステロイド治療抵抗性大型血管炎に対する有効な治療法の開発が望まれていた。我々は、治療抵抗性高安動脈炎に対する抗 IL-6 受容体抗体の有効性を報告し、高安動脈炎の効能追加に繋げた¹⁻³⁾。IL-6 阻害療法は有効な治療法であるが、IL-6 阻害療法中は CRP 等の既存の疾患活動性マーカーが陰性化してしまうため、病勢評価に使えなくなるという問題がある。また、IL-6 阻害療法中でも大動脈瘤などの血管合併症が進行する例が報告されており⁴⁾、IL-6 阻害療法下でも疾患活動性を反映するバイオマーカー、あるいは、血管合併症のハイリスク例を早期に同定できるバイオマーカーが望まれている⁵⁾。

【目的】

本研究では、大型血管炎(高安動脈炎および巨細胞性動脈炎)の患者検体(血液および便)を用いて、IL-6 阻害療法下でも疾患活動性を反映する、あるいは、血管合併症のハイリスク例を早期に同定できる新規バイオマーカーの同定を目的とした。

【方法】

血清からエクソソームを分離し、タンパク質発現解析を行った。便検体については、便から抽出した DNA を用いて 16S rRNA アンプリコンシーケンスを実施し、Qiime2 を用いて解析した。年齢・性別を一致させた健常者の血液および便をコントロールとして用いた。血清エクソソームのタンパク質発現と、腸内細菌叢プロファイルとを、臨床情報と統合して解析し、疾患の特徴と関連するタンパク質や腸内細菌を抽出した。ヒト検体を用いた研究は、倫理委員会の承認の上、対象者から同意を得て実施した。

【結果】

血清エクソソームのプロテオーム解析からは、健常者ではまったく検出されず、大型血管炎患者において検出される。かつ、活動性の高い大型炎患者ほど高値となるバイオマーカーを複数見出した。この中には、抗 IL-6 受容体抗体を投与されている患者でも発現上昇するものがあり、新規バイオマーカー候補となり得ると考えられた。

腸内細菌叢解析では、高安動脈炎の患者では健常者と比較して腸内細菌叢の変容 (dysbiosis) が認められ、部分最小二乗判別分析 (PLS-DA) では高安動脈炎と健常者の腸内細菌叢のクラスターは明瞭に分離された。高安動脈炎患者の腸内では、*Streptococcus* 属などの口腔内常在菌が有意に増加しており、*Streptococcus* の腸内細菌叢における頻度は、大動脈瘤の拡大や、それに伴う手術や血管内治療の発生と関連していた。また、細菌 X が大動脈瘤合併患者の腸内では有

意に増加していることも明らかとなり、前向きな検討においても、細菌 X が腸内で検出された患者は非検出の患者と比較して、大動脈瘤関連イベントの発生が有意に高く、また、より重症の大動脈瘤を呈する傾向が認められた。

血管炎を発症するモデルマウスを用いた検討では、抗生剤投与により腸内細菌叢を殲滅させることで血管炎の改善が観察された。

【考 察】

本研究は、大型血管炎患者における腸内細菌叢の変容が、大動脈瘤などの血管合併症の予測バイオマーカーとなることを世界に先がけて見出したものである。血管炎モデルマウスを用いた検討からは、腸内細菌叢は単なるバイオマーカーではなく、大型血管炎の病態形成にも関与していることが示唆される。今後は、腸内細菌叢の変容がどのように血管炎の病態形成に関与しているのか、を明らかにしていきたいと考えている。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究で見出された口腔内細菌の腸内における増加は、高安動脈炎患者において将来大動脈瘤を発症するハイリスク患者を絞り込むために有用であると考えられる。これにより、治療の強化や、画像検査を密にするなどにより、大動脈瘤の発生や進行を予防・早期発見することができ、患者予後の向上に繋がることが期待される。また、抗 IL-6 受容体抗体の投与下でも患者で発現上昇するエクソソームタンパクは、疾患活動性を評価する上で有用な新規バイオマーカーとなる可能性がある。

【参考・引用文献】

*Corresponding author

- 1) Nakaoka Y*, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):348–354.
- 2) Nakaoka Y*, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomised controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2427–2434.
- 3) Nakaoka Y*, et al. Vascular imaging of patients with refractory Takayasu arteritis treated with tocilizumab: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(6):2360–2368.
- 4) Muratore F, Salvarani C. Aortic dilatation in a patient with Takayasu arteritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):e121.
- 5) Ishibashi T, Nakaoka Y*. Biomarkers for Takayasu arteritis: Which is the most promising? *Int J Cardiol*. 2023;371:418–419.