

## 細胞内代謝、特に Glycolysis を標的とした抗リン脂質抗体症候群の新規治療開発

久田 諒

北海道大学大学院医学研究院 免疫代謝内科学教室

### 【研究の背景】

抗リン脂質抗体症候群 (APS) は抗リン脂質抗体 (aPL) と呼ばれる自己抗体が産生され、血栓症、習慣性流産をきたす自己免疫疾患である。現在根本的な治療法は無く、抗血栓療法が治療の主体である。単球の活性化が APS の血栓形成に重要とされるが、その病態は不明な点が多い<sup>1)</sup>。近年、細胞内代謝が癌や自己免疫疾患で細胞増殖や分化に関わることが示されたが、APS の細胞内代謝を対象とした研究は報告されていない。

### 【目 的】

本研究は APS 単球の細胞内代謝に着目し、その分子機構を解明することで APS の病態を明らかにし、新たな治療標的を見出すことを目的とする。

### 【方 法】

#### ① aPL による THP-1 の活性化

単球の cell line である THP-1 に対して、aPL の一種である抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体 (抗 PS/PT 抗体) とヒト抗  $\beta$  2GPI 抗体をそれぞれ in vitro で添加し、単球の活性化マーカーである TF の発現を flow cytometry および real time PCR 法を用いて測定した。

#### ② aPL 誘導活性化 THP-1 における細胞内代謝の測定

aPL 誘導活性化 THP-1 について、当科で所有している Seahorse XF Analyzer を使用し、Glycolysis 活性の指標である細胞外酸化速度 (ECAR) を測定した。更に、Glycolysis pathway 阻害薬である 2-DG を使用し、TF mRNA の変動を測定した。

### 【結 果】

#### ① aPL による THP-1 の活性化

THP1 細胞に抗 PS/PT 抗体、抗  $\beta$  2GPI 抗体をそれぞれ添加することにより、flow cytometry と real time PCR 法のいずれにおいても TF の発現が有意に亢進した。

#### ② aPL 誘導活性化 THP-1 における細胞内代謝の測定

THP1 細胞は抗 PS/PT 抗体、抗  $\beta$  2GPI 抗体の添加により、ECAR が亢進した。更に、2-DG 濃度依存性に TF mRNA は減少を認めた。

### 【考 察】

本研究の結果、aPL は単球の Glycolysis を亢進させること、更に Glycolysis pathway 阻害薬である 2-DG は aPL による単球活性化を抑制する働きがあることが明らかとなった。これまでに aPL による単球活性化を制御しうる、実臨床で使用可能な

薬剤は無く、Glycolysis 阻害薬の新規治療薬としての可能性が示唆された。今後は更に詳細な機序を解明すべく、mTOR や ROS、NF $\kappa$ B などの因子の変動について評価をしていく。また、aPL モデルマウスにおける 2-DG の効果についても評価を行う。

**【臨床的意義・臨床への貢献度】**

本研究で得られる成果は APS の新たな病態を明らかにするだけでなく、抗血栓薬による対症療法に依存している APS に対して、解糖系を標的とすることで画期的な新規治療に繋がりうる点で非常に意義深いものと考えられる。

**【参考・引用文献】**

(1) Olga A. Systemic lupus erythematosus 2<sup>nd</sup> edition. 2020