

2023年8月24日

新潟大学

全身性エリテマトーデス患者の抗リボゾーム P 抗体価は病勢を反映する — 治療選択、病態解明の新たな手掛かりとなることに期待 —

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎研究センター腎・膠原病内科学分野の金子佳賢医学部准教授、成田一衛教授、同大学保健管理センターの佐藤弘恵准教授らの研究グループは、全身性エリテマトーデス（SLE）（注1）患者にみられる自己抗体の一種、リボゾーム P 蛋白（注2）に対する抗リボゾーム P 蛋白抗体（抗 P 抗体）の抗体価（注3）と、SLE の病状の激しさを示す各種検査結果や身体症状、炎症性サイトカイン（注4）等の血中濃度が相関することを明らかにしました。また、抗 P 抗体の抗体価が高いほど高用量の副腎皮質ステロイド薬が治療に必要であり、SLE の病勢の強さを評価したり、治療薬を選択したりする上で、抗 P 抗体の抗体価を測定することが有用であることを報告しました。本研究は少数例の検討であり、今後は抗 P 抗体がどの免疫細胞を標的にして免疫反応を惹起させるのかなど、多数の症例で検討していく必要があります。

【本研究成果のポイント】

- 抗 P 抗体の抗体価は、SLE の病勢の強さを示す各種指標と相関を示しており、抗 P 抗体価から、SLE がどれだけ重篤か推察することができます。
- 抗 P 抗体価が高い患者さんは、SLE に関連した皮膚の病気が多くみられ、また多くの副腎皮質ステロイド薬が必要でした。
- 抗 P 抗体の中では、IgG3 型の抗体が最も SLE の病状と強い関連を示しました。

1. 研究の背景

SLE は免疫系の異常により、自分自身の体の構成要素に対して、免疫反応を示す自己抗体が産生され、皮膚、関節、腎臓、脳神経など様々な臓器に障害を引き起こします。抗 P 抗体は、SLE 患者さんにみられる自己抗体の一種であり、その存在は1965年頃から知られていました。これまでの研究では、抗 P 抗体が脳神経や腎臓、皮膚などの病変と関連を示したり、炎症性サイトカインの産生との関連が示されたりしていましたが、抗体価との数量的な関連については明らかな報告はありませんでした。本研究グループは、2021年の論文（注5）において抗 P 抗体をマウスに投与することで、血液中のトリプトファン（注6）の分解が進み、トリプトファンを原料とするセロトニンが脳内で不足することにより、不安状態を引き起こすことを明らか

にしました。今回の論文では、このトリプトファンの分解が実際に抗 P 抗体を持つ SLE 患者さんにも亢進しているか、また不安状態が実際に多く生じているかの検証も行いました。

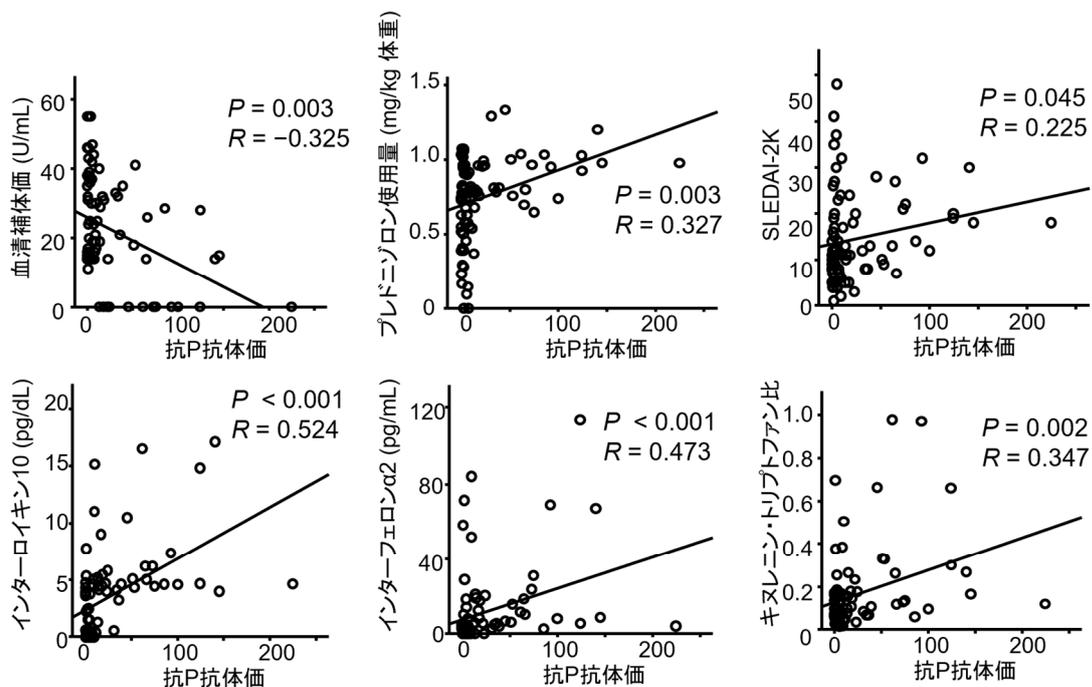
II. 研究の概要

本研究グループは、2008 年から 2022 年までの期間に、新潟大学医歯学総合病院に SLE で入院した患者さん 80 名を対象に、血清を用いて炎症性サイトカインやトリプトファン、キヌレニン（注 7）の濃度を測定し、電子カルテ上のデータから SLE の病状との関連を比較検討しました。本研究は、新潟大学倫理審査委員会の承認を得ています（承認番号 2022-0216）。

III. 研究の成果

SLE 患者さん 80 名のうち、30 名において抗 P 抗体が検出されました。抗 P 抗体を有している患者さんは、皮膚に発疹が認められる割合が高く、また抗 P 抗体価は、病勢の強さを示す補体（注 8）やインターロイキン 10、インターフェロン α 2 などのサイトカイン、トリプトファンの分解を示すキヌレニン・トリプトファン比（注 9）、治療に必要とされた副腎皮質ステロイド薬の内服量などに数量的な関連がみられました。このような数量的な関連は、同じく SLE 患者さんで検出される抗二重鎖 DNA 抗体価では認められるものの、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体の抗体価では、一部の限られた指標でしか相関はみられませんでした。

インターフェロン α は皮膚病変やキヌレニン経路によるトリプトファン分解を促進する作用があり、抗 P 抗体の存在がインターフェロン α 高値と結びつき、これらの病態が引き起こされたと考えられます。しかしながら、本研究ではトリプトファンの分解促進により不安状態が惹起されるかについての証明には至りませんでした。



SLE患者さん80名の抗P抗体価は、血清補体価、プレドニゾロン使用量、SLEの病勢の強さを示すスコアであるSLEDAI-2K、インターロイキン10、インターフェロン α 2、キヌレニン・トリプトファン比と相関を示しました。

抗 P 抗体の中では、IgG3 型の抗体が最も SLE の病状と強い関連を示しました。IgG3 は IgG 型免疫グロブリンの中で最も強い免疫反応を惹起する抗体の型であり、SLE 患者さんの病勢を強くする可能性があると考えられます。抗 P 抗体が検出される患者さんは、抗二重鎖 DNA 抗体も同時に検出されることがほとんどですが、抗二重鎖 DNA 抗体に IgG3 型の抗 P 抗体が加わった患者さんでは、病状がより重くなっており、SLE における免疫反応に相乗効果を持つものと推察されます。

IV. 今後の展開

SLE 患者さんに対するサイトカインを標的とした治療薬には、抗 B リンパ球刺激因子抗体と抗 I 型インターフェロン受容体抗体の 2 種類がありますが、抗 P 抗体価はインターフェロン α 2 濃度と関連があることから、抗 I 型インターフェロン受容体抗体製剤の有効性が予想されるなど、抗 P 抗体価が抗体製剤を含め治療薬の選択に活かされることが期待されます。今後は抗 P 抗体と免疫反応との因果関係を解明し、治療によって抗 P 抗体が関連した免疫異常がどのように改善されていくのかを明らかにしていくことが必要になります。

V. 研究成果の公表

本研究成果は、2023 年 8 月 12 日、科学誌「Rheumatology」(IMPACT FACTOR 5.5) のオンライン版に掲載されました。

論文タイトル：Pathogenetic associations of anti-ribosomal P protein antibody titres and its subclasses in patients with systemic lupus erythematosus

著者：Yoshikatsu Kaneko*, Hiroe Sato, Ayako Wakamatsu, Daisuke Kobayashi, Kaho Sato, Yoichi Kurosawa, Eriko Hasegawa, Takeshi Nakatsue, Takeshi Kuroda, Ichiei Narita
doi: 10.1093/rheumatology/kead402

*: corresponding author

VI. 謝辞

本研究は、2022 年度文部科学省科学研究費助成事業（22K08540）などの支援を受けて行われました。

【用語解説】

(注 1) 全身性エリテマトーデス (SLE)

免疫系の異常により、自分自身の体に対して免疫が反応し、様々な臓器に障害を及ぼす疾患。

(注 2) リボゾーム P 蛋白

細胞内で蛋白質を合成するリボゾームを構成する蛋白質。

(注 3) 抗体価

血液検査で測定できる血中の抗体の量。

(注 4) 炎症性サイトカイン

主に免疫系細胞から分泌され、炎症反応を引き起こす微量生理活性蛋白質。

(注 5) 2021 年の論文

Cho T et al. Mood disorder in systemic lupus erythematosus induced by anti-ribosomal P protein antibodies associated with decreased serum and brain tryptophan. *J Immunol* 206, 1729-1739, 2021.

(注 6) トリプトファン

必須アミノ酸の一種であり、脳内でセロトニンに変換される。

(注 7) キヌレニン

トリプトファンがインドールアミン酸素添加酵素により分解されて生じるアミノ酸。

(注 8) 補体

免疫系の活性化により消費される血清蛋白質であり、SLE の病勢が強いほど低下する。

(注 9) キヌレニン・トリプトファン比

キヌレニン濃度をトリプトファン濃度で除した数値。高いほどトリプトファンの分解が進み、キヌレニンが産生されている。

本件に関するお問い合わせ先

【研究に関すること】

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター

腎・膠原病内科学分野

医学部准教授 金子 佳賢 (かねこ よしかつ)

E-mail : kanekoy@med.niigata-u.ac.jp

【広報担当】

新潟大学医歯学系総務課

TEL : 025-227-2005

E-mail : shomu@med.niigata-u.ac.jp