

AML への進行を引き起こすのかを中心に研究を進めており、AML への進行を阻止する治療法の確立に繋げていきたいと考えている。

2. オキシトシンと心と身体の健康

福島県立医科大学医学部 病態制御薬理医学講座

前島 裕子

オキシトシンは視床下部室傍核 (Paraventricular nucleus: PVN) と視索上核 (Supraoptic nucleus: SON) のニューロンで合成される 9 個のアミノ酸からなる神経ペプチドであり、1906 年に分娩、泌乳を促すホルモンとして発見された。しかし 2000 年代以降、新たなオキシトシンの作用が次々と発見、報告されている。その作用は大きく分けて、心への作用と身体への作用に分けられる。例えばオキシトシンはヒトを信頼しやすくしたり、母性行動を促進したり、ストレス反応を軽減したりという「心」への効果と、食欲抑制や抗肥満作用、筋肉や骨形成の促進など「身体」への作用が報告されている。

私たちはその中でも、オキシトシンの食欲抑制・抗肥満作用のメカニズムについて研究を続けてきた。私たちは高脂肪食を負荷した肥満モデルマウスを作成し、浸透圧ミニポンプで 10 日間マウスの皮下にオキシトシンを慢性皮下投与 (1,600 µg/kg/day) したところ、雌雄マウスの両方で摂食量の抑制および 7-10% の体重の減少がみられることを明らかにした (Maejima et al. Sci Rep 2017)。また脂肪組織の減少および脂肪肝、耐糖能の改善も見られた (Maejima et al. 2012, 2017)。

また、私たちはオキシトシンの新しい投与方法として「経口投与」を検討した。現在オキシトシンは臨床においては経鼻投与または注射薬として使用されている。経口投与は非侵襲的かつ、安定した投与方法である。オキシトシンはすでに小腸にさえ到達できれば腸管上皮細胞に発現している RAGE という輸送体によって血中に取り込まれるという報告がある (Higashida et al. Sci Rep 2020)。そこで私たちは胃酸中のペプシンによるオキシトシンの分解を阻害するために、オキシトシンをゼラチンカプセルに充填し、さらに胃酸の分泌を抑制するプロトンポンプ阻害剤をあらかじめ服用するという方法で、マウスの血中オキシトシン濃度を増加させる方法を見出した (Maejima et al. Peptides 2020)。これはオキシトシンのみならず、胃におけるペプチドの分解を阻害

する新規の方法である。

しかし内因性のオキシトシンの分泌を促進することも非常に重要な課題である。近年オキシトシンが「絆のホルモン」「愛情ホルモン」として注目されてからは、その分泌促進法として、スキンシップやマッサージ、犬と見つめあうなどといった方法が提案・報告されている。しかし、社会的にも臨床的にも内因性オキシトシンの分泌を促進する物理的な方法の発見に期待が高まっている。そこで私たちは「加味帰脾湯」という漢方薬に注目した。加味帰脾湯は心身の疲弊、不眠症や精神不安を改善する効果があるがオキシトシンにも同様の不安やストレスを軽減する効果が報告されている (MacCall & Singer Nat Neurosci 2012)。そこで今回、ラットに加味帰脾湯を経口投与したところ視床下部 PVN のオキシトシンニューロンが活性化することを見出した (Maejima et al. J Food Drug Anal 2021)。さらに PVN を含む脳スライスに加味帰脾湯を作用させるとオキシトシン分泌が有意に増加することを明らかにした。加味帰脾湯がオキシトシン分泌を促進しているメカニズムとしてオキシトシン受容体のアゴニストとして作用している可能性があげられる。これはオキシトシンニューロンの約 50% にオキシトシン受容体が発現しているためである。そこで私たちは HEK 細胞にオキシトシン受容体遺伝子をトランスフェクトし加味帰脾湯存在下で細胞内 Ca²⁺イメージングを行った。その結果加味帰脾湯は用量依存的に細胞内 Ca²⁺上昇を引き起こし、その上昇はオキシトシン受容体阻害剤により消失した。以上のことから加味帰脾湯の作用機序として、オキシトシン受容体アゴニストとして作用し、オキシトシン受容体を介してオキシトシン分泌を促進することが明らかになった。さらに同様の方法で調べたところ、加味帰脾湯構成生薬のタイソウ、トウキ、ショウキョウに含まれる計 7 成分にオキシトシン受容体活性化能があることを明らかにした。

加味帰脾湯のオキシトシン受容体活性化能は、オキシトシンほど強力ではないが、オキシトシン受容体の緩やかなアゴニストであることが私たちの研究から明らかになった。前述のようにオキシトシンは、心と身体の健康そして健康寿命の延伸という観点からも大きく貢献する神経ペプチドである。加味帰脾湯を上手に活用すれば、オキシトシン受容体のアゴニストとして私たちの心と身体の健康、加齢による QOL の低下を改善する可能性が十分考えられる。

オキシトシンの受容体は体中に発現しており、その生理的役割は不明なものが多い。私たちはオキシトシンとその受容体、生理的役割を今後ひとつずつ明らかにし、心と身体の健康、そしてこれから迎えるさらなる超高齢化社会に貢献していきたいと考えている。

3. 全身性エリテマトーデスにおける免疫チェックポイント分子機能の解明

福島県立医科大学医学部 リウマチ膠原病内科学講座

浅野 智之

【緒言】全身性エリテマトーデス (SLE) は遺伝学的/環境因子などによる免疫機能の異常が起こり、抗 DNA 抗体などの自己抗体産生を伴って発症する難治性の全身性疾患である。SLE の病態形成のプロセスは多様であり免疫学的にも不均一性が存在する。この免疫系ネットワークの異常には T 細胞を中心とした細胞間のシグナル伝達経路と、過剰に産生される I 型インターフェロン (IFN) による IFN signature がそれぞれ重要な役割を果たす。近年、I 型 IFN に対するモノクローナル抗体であるアニプロフロマブが SLE に対して保険適応となり、難治性症例の治療薬として大いに期待されている。しかし、個々の SLE 患者に置いてどの集団で I 型 IFN がより高発現しているかの選別については、最適化された手法が存在しないのが現状である。この問題を解決するため、I 型 IFN に着目した SLE の疾患活動性と臓器障害を予測するバイオマーカーの開発が課題とされている。一方、T 細胞-抗原提示細胞間の共刺激分子と免疫チェックポイント分子が結合することで、T 細胞はその活性が亢進ないし抑制されることが知られ、特に抗腫瘍の分野においてこの分子をターゲットとした治療が臨床応用されている。これまでの報告において、免疫チェックポイント分子である T cell immunoglobulin and mucin-domain containing molecule 3 (TIM-3) と、そのリガンドである Galectin-9 (Gal-9) が SLE 患者の血清中で上昇し、さらに IFN signature により Gal-9 の産生が亢進することが報告されている。

【研究の目的】今回、我々は SLE 患者の血清を用い、その疾患活動性/臓器障害と TIM-3/Gal-9 pathway の関与を検討し、さらに IFN signature を認識する新規バイオマーカーとしての可能性について検討した。

【対象と方法】2009 年から 2019 年までの期間に、当科で加療された SLE 患者 65 名の血清を用いて可溶性 (s) TIM-3, Gal-9 を ELISA 法で測定した。また、それら免疫チェックポイント分子と SLE 患者の疾患活動性/臓器障害および IFN signature との関連性を解析した。コントロール群としては、年齢調整した健常人 27 名の血清を用いた。統計解析は、2 変数の相関を Spearman 相関解析、2 群間の解析を Mann-Whitney's U 検定をそれぞれ用いた。また、本研究は福島県立医科大学倫理委員会 (No. 30285) の承認を受け行われた。

【結果】SLE 患者の血清中 sTIM-3, Gal-9 は健常人に比してそれぞれ高値であった (2,213 vs 1,363 pg/mL, $p = 0.0015$), (16.6 vs 4.74 ng/mL, $p < 0.001$)。sTIM-3 と Gal-9 は SLE の疾患活動性マーカーである血性補体価と SLE disease activity index (SLEDAI) との相関を示し、さらに活動性の腎疾患を有する SLE 患者で優位に高かった。さらに sTIM-3 と Gal-9 は強い正の相関を示した ($r = 0.7459$, $p < 0.001$)。また、SLE 患者血清において IFN- α が測定感度以上に検出しえた症例では Gal-9 が優位に高値であった (26.7 vs 12.5 mg/mL, $p < 0.002$)。

【考察】SLE 患者血清中における TIM-3/Gal-9 pathway はその疾患活動性や臓器障害と相関した。この結果は SLE 患者における T 細胞-抗原提示細胞間の炎症性シグナルネットワークの不均衡により血清中に多く産生されたと考えられた。個々の患者においてこれら免疫チェックポイント分子の測定は SLE の疾患活動性をモニターできる可能性がある。また、血清中 Gal-9 と IFN- α との強い相関性が見られた。この結果は、我々の見出した SLE 患者に置ける血清中 Gal-9 が IFN signature のコンパニオン試薬になりうる可能性を示唆している。これらを元に、より強い IFN signature を示す SLE 患者群を層別化し、抗 IFN 抗体製剤を選択的に導入することで、SLE の個別化医療がより最適化できることに貢献しうると考えられた。

【結語】SLE 患者における免疫チェックポイント分子による患者の層別化は、今後の SLE 診療の一助となることが大いに期待できる。