

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フロフロマブが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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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。