

3. ASD 病態モデルマウスを用いた加味帰脾湯の向社会行動への作用に関する研究

¹⁾福島県立医科大学医学部病態制御薬理医学講座
座

²⁾ツムラ (株)漢方研究所

日出間志寿¹⁾, 西森 克彦¹⁾, 水野 景太²⁾

前島 裕子¹⁾, 下村 健寿¹⁾

オキシトシン (Oxt) は中枢において社会行動, 不安, ストレス応答などに関わる神経調節・神経伝達物質である。加味帰脾湯 (KKT) は伝統的な漢方薬で不眠症, 精神不安, 神経症に処方されている。私たちは KKT がオキシトシン受容体 (Oxt receptor, Oxtr) のアゴニストとして作用することを明らかにし, PVN の Oxt ニューロンに発現する Oxtr を介して Oxt 分泌を誘導することを報告した。本研究では, これらの KKT の作用が特に社会行動にどのように反映されるかに注目した。社会記憶能力の低下を示し, ASD (自閉症スペクトラム障害) の病態モデルである Oxt 遺伝子欠損マウスと Oxtr 遺伝子欠損マウスに KKT を単回および連続経口投与し, その社会記憶能力を測定した。その結果, 14 日間の連続投与は, Oxt 欠損マウスのみ社会記憶回復作用を与え, KKT が Oxtr のアゴニスト作用を有する可能性が示唆された。

4. 情報と確率の等価性原理

福島県立医科大学看護学部生命科学部門

森 努

【要旨】

確率変数間の相互依存性は, 情報理論と確率統計学の中心課題である。だが相互情報量 MI と p 値の関係は不明で, 両体系に跨がる未解決問題だった。私は確率変数の分布情報によらず, MI と p 値が等価であることを見出した¹⁾。

1) 確率変数分布が不明な場合,

① 確率論では $p_{MI} = \exp(-MI)$, $MI = -\log(p_{MI})$ が成立する。② 統計学では, サンプルサイズを N とすると, $p_{N \cdot MI} = \exp(-N \cdot MI)$, $MI = -\log(p_{N \cdot MI})/N$ が成立する。

2) 確率変数分布が既知の場合, フィッシャー正確確率 P_F について, ③ $MI = -\log(P_F)/N$ が漸近的に成立する。

以上 ① ~ ③ は情報理論と確率統計学の統合を導く新定理であり, 両体系の手法を同時に適用可能とする。この定理を応用することで, 高次元確率変数

間の MI と p 値の高精度定量に基づく, *ab initio* 遺伝子軌道法を開発することができた¹⁾。

【文献】

1. Mori, T., et al. Influential force : from Higgs to the novel immune checkpoint KYN. *Jxiv* (2022). doi: 10.51094/jxiv.156

<特別講演>

1. リウマチ性疾患に対する個別化医療の試み

福島県立医科大学医学部リウマチ膠原病内科学講座

右田 清志

【はじめに】

リウマチ性疾患の治療は分子標的治療の導入により飛躍的に進歩したが, いまだ治療困難な症例が一定数存在する。最も患者数の多い関節リウマチ (RA) においても治療困難な RA (Difficult-to-treat rheumatoid arthritis : D2T RA) の治療克服が最大の課題となっている。その原因としてリウマチ性疾患が均一な「疾患群」ではなく, 症例によって様々な病型 (フェノタイプ) を呈し, 個々の病型に適した治療 (個別化医療) が求められているが, 実臨床でまだ確立されていないのが一因のひとつと考えられている。このような不均一性の高いリウマチ性疾患を, ゲノム情報含めたバイオマーカーに基づいたの新たな分類, 治療のとり組みについて紹介する。

① 免疫チェックポイント分子による関節リウマチの層別化

免疫チェックポイント分子は自己免疫性疾患の病態に関与する。抑制系の免疫チェックポイント分子である T cell immunoglobulin and mucin domain-3 (TIM-3) の可溶性分画が活動性 RA 患者で増加しており, シトルリン化ペプチド抗体 (ACPA) 高値群では, RA の炎症マーカーと相関していることを示した [1]。さらに TIM-3 の関連分子である carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1) が関節リウマチ患者 (RA) の好中球に特異的に発現しており, その発現強度は RA の活動性と相関していることを見いだした [2]。以上の結果より RA 患者での可溶性 Tim-3 の増加は獲得免疫系の亢進による RA の炎症病態に関与していることが考えられた。さらに RA 患者好中球 CEACAM-2 は TNF- α で誘導されるが IL-6 では誘導されないこ

とより、CEACAM1 発現測定することで RA の炎症に中心的役割を果たしている個々の RA 患者で、主要なサイトカインである TNF- α 、IL-6 どちらが優位であるか判断できることが判った。

② 自己炎症/自己炎症の視点からみたリウマチ性疾患の層別化

自然免疫系の機能亢進により発症する自己炎症性疾患においては成人スチル病、家族性地中海熱などにおいては自己免疫疾患の治療で用いられる IL-17、TNF- α を標的とした分子標的治療に対し抵抗性を示すことが多い。筆者らもコルヒチン耐性家族性地中海熱に対し IL-1 β に対する抗体製剤であるカナキヌマブが極めて有効であり [3]、高熱、寒冷蕁麻疹を呈する難治性自己炎症性疾患であるシュニツラー症候群に対してもカナキヌマブが奏功することを明らかにした [4]。このようにリウマチ性疾患の中で、自然免疫系が亢進している自己炎症の要素が強い疾患においては、責任サイトカインは IL-1 β であることがあり従来の抗サイトカイン療法を再考する必要がある [5]。

③ 後天性のゲノム異常で発症する新たなリウマチ性疾患

染色体の後天的な異常でありトリソミー 8 は、難治性腸管バーチェット病は続発性の肺胞蛋白症など呼吸不全含めた難治性病像を呈し [6]、現在の所、造血幹細胞移植以外に有効な治療法は確立されていない。新たに同定された自己炎症性疾患である VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) 症候群は、造血器障害に加え、結節性多発動脈炎、再発性多発軟骨炎、巨細胞性動脈炎、Sweet 症候群など、リウマチ性疾患類似の臨床像を呈する [7]。本疾患は UBA1 遺伝子の体細胞変異で発症する [7]。Matsumoto らはバーチェット病が本疾患でみられ難治性であることを報告した [8]。現在有効な治療方法がなく治療法の確立が望まれる。

【おわりに】

従来の診断基準で特定のカテゴリーに分類されていたリウマチ膠原病疾患を、ゲノム情報、各種バイオマーカー、自己免疫・自己炎症など疾患フェノタイプで層別化することで適切な分子標的治療を選択や治療反応性の向上、予後の改善につながることが示唆された。

【文献】

1. Matsumoto H, Fujita Y, Asano T, Matsuoka N, Temmoku J, Sato S, Yashiro-Furuya M, Watanabe H, Migita K. T cell immunoglobulin and mucin domain-3 is associated with disease activity and progressive joint damage in rheumatoid arthritis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020; **99**(44): e22892.
2. Matsumoto H, Fujita Y, Onizawa M, Saito K, Sumichika Y, Yoshida S, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Asano T, Sato S, Suzuki E, Machida T, Watanabe H, Migita K. Increased CEACAM1 expression on peripheral blood neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. *Front Immunol* 2022; **13**: 978435.
3. Matsumoto H, Ohashi H, Fujita Y, Yoshida S, Yokose K, Temmoku J, Matsuoka N, Shinden Y, Kusano K, Sonobe T, Nakamoto Y, Yashiro-Furuya M, Asano T, Sato S, Suzuki E, Yago T, Watanabe H, Migita K. Total Hip Joint Replacement in a Patient with Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever under Canakinumab Treatment. *Tohoku Exp Med* 2022; **256**(2): 169-174.
4. Fujita Y, Asano T, Sakai A, Norikawa N, Yamamoto T, Matsumoto H, Sato S, Temmoku J, Yashiro-Furuya M, Matsuoka N, Watanabe H, Migita K. A case of Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy successfully treated with canakinumab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021; **22**(1): 257.
5. Migita K, Fujita Y, Asano T, Sato S. The Expanding Spectrum of Autoinflammatory Diseases. *Intern Med*. in press
6. Shimizu H, Sato S, Suzuki T, Sasajima T, Takahata Y, Shinohara N, Hideshima K, Yokokawa Y, Matsushashi N, Ichii O, Tai M, Ejiri Y, Yano K, Ikezoe T, Ohira H, Migita K. Intestinal Behçet's disease complicated by myelodysplastic syndrome and secondary pulmonary alveolar proteinosis: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2021; **21**(1): 488.
7. Koster MJ, Warrington KJ. VEXAS within the spectrum of rheumatologic disease. *Semin Hematol*. 2021; **58**(4): 218-225.
8. Matsumoto H, Asano T, Tsuchida N, Maeda A, Yoshida S, Yokose K, Fujita Y, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Sato S, Irie K, Norikawa N, Yamamoto T, Endo M, Fukuchi K, Ohkawara H, Ikezoe T, Uchiyama Y, Kirino Y, Matsumoto N, Watanabe H, Migita K. Behçet's disease with a somatic UBA1 variant: Expanding spectrum of autoinflammatory phenotypes of VEXAS syndrome. *Clinical Immunology* 2022; **238**: 108996.