

# 論 文 要 旨

TGF $\beta$ <sub>1</sub> and sCTLA-4 levels are increased in eltrombopag-exposed patients with ITP

(ITP 患者ではエルトロンボパグ投与により TGF $\beta$ <sub>1</sub> および sCTLA-4 産生が増加する)

関西医科大学内科学第一講座  
(指導：野村 昌作 教授)

藤田 真也

【はじめに】特発性血小板減少性紫斑病(ITP)は抗血小板抗体によって引き起こされる自己免疫疾患であり、自己反応性のリンパ球のなかには ITP 患者における抗血小板抗体産生に重要な役割を果たすものがある。ヘルパーT細胞は産生するサイトカインによって主に4つのサブセット: Th1、Th2、Th3、Th17に分けられ、ITP患者ではこれらが免疫反応において重要な役割を果たしていることが報告されている。このなかで、Th3細胞がTGFβ<sub>1</sub>を産生し、TGFβ<sub>1</sub>はリンパ球の増殖や炎症性サイトカイン産生を抑制する。また、レギュラトリーT細胞(Treg)はナイーブT細胞から誘導され、CTLA-4を発現しており、転写因子であるFoxp3により調整されている。そしてT細胞、B細胞、抗原提示細胞の活性化や増幅を抑制することで末梢性トレランスを維持するのに重要な役割を果たしている。TGFβ<sub>1</sub>はFoxp3陰性のT細胞をFoxp3陽性のTregに転換し、これがTregの機能維持に不可欠とされているが、ITPでは他の自己免疫疾患と同様、Tregの機能が低下していることが報告されている。

【研究目的】トロンボポエチン(TPO)受容体作動薬(TPR-A)は、巨核球・血小板の産生を促進することからITPに対する新しい治療薬として開発され、ITPの治療を進歩させた。TGFβ<sub>1</sub>はリンパ球の増殖や炎症性サイトカイン産生を抑制し、sCTLA-4は免疫応答を調節・停止させることが知られているが、TPO受容体作動薬を投与されたITP患者においてこれらを測定した報告はない。本稿では、ITP患者のTGFβ<sub>1</sub>、sCTLA-4を測定し、これら免疫調節因子に対するTPR-A投与の影響を検討した。

【研究方法】対象患者は37例、うちエルトロンボパグ(E-pag)投与群13例、非投与群24例で、E-pag投与群・非投与群、および健常人コントロール群15例のTGFβ<sub>1</sub>、sCTLA-4をELISA法にて測定した。E-pag投与前の患者背景では、投与群・非投与群との間で年齢(69±8 vs. 52±6, p<0.01)、血小板数(23±11×10<sup>9</sup>/l vs. 70±29×10<sup>9</sup>/l, p<0.001)、血清LDH(249±39 vs. 194±36U/l, p<0.05)に有意差があった。TGFβ<sub>1</sub>、sCTLA-4の基礎値は、TGFβ<sub>1</sub>ではE-pag投与群で有意差をもって低値であったが(1,797pg/ml vs. 4,041pg/ml)、sCTLA-4は有意差を認めなかった。

【結果】観察期間24週の経過を示した。血小板数については、E-pag投与群では経時的に増加が認められ、TGFβ<sub>1</sub>、sCTLA-4も同様にE-pag投与群では経時的に増加が認められた。全対象患者でE-pag投与前のTGFβ<sub>1</sub>と血小板数、sCTLA-4の相関をそれぞれみると、TGFβ<sub>1</sub>測定値と血小板数、sCTLA-4との間にはいずれも正の相関関係がみられた。また、E-pag投与群13例における抗GP抗体の検出率は、GPIIb/IIIaが8例(61.5%)、GPIb/IXが5例(38.5%)、GPIa/IIaが4例(30.8%)であった。E-pag投与24週の経過でsCTLA-4は経時的増加がみられたが、抗GP抗体検出率に有意な変化はみられなかった。

【考察】Baoらの報告(2010年)によるとTPR-AはITP患者に対し免疫トレランスの修復を行う重要な効果があるとされており、そのメカニズムのカギとなるのがTGFβ<sub>1</sub>である。TGFβ<sub>1</sub>はTregの調節因子であるため、TPR-A投与後にTGFβ<sub>1</sub>が上昇するとTregにより自己反応性T細胞が抑制されると考えられ、本研究でもE-pag投与群においてTGFβ<sub>1</sub>と血小板数の相関をみることであった。その一

方、ITP 患者で自己免疫性のトレランスが誘導されると抗 GP 抗体のレベルは低下すると考えられるのだが、E-pag 投与 24 週の経過では抗 GP 抗体の検出率に改善はみられなかった。このことから、E-pag は TGF $\beta$ <sub>1</sub> や sCTLA-4 を介してある程度部分的には免疫応答を調節するものの、免疫トレランスを誘導するには至らないことが示唆された。本研究の結果から、TPR-A は血小板産生を強力に促進すると同時に TGF $\beta$ <sub>1</sub> の増加をもたらし、その結果として sCTLA-4 の産生がおこると考えられるが、TPR-A 投与 ITP 患者の免疫調節における TGF $\beta$ <sub>1</sub> や sCTLA-4 の臨床的重要性を評価するためにはさらなる研究が必要である。