

論 文 要 旨

Serum high-mobility group box 1 is correlated with interferon- α and may predict
disease activity in patients with systemic lupus erythematosus
(血清 HMGB1 はインターフェロン α と相関し、全身性エリテマトーデス患者
の疾患活動性予測因子となる可能性がある)

関西医科大学内科学第一講座
(指導：野村 昌作 教授)

田 中 晶 大

【背景・目的】

全身性エリテマトーデス (SLE) は、免疫複合体 (Immune complex; IC) を介した多臓器障害を特徴とする自己免疫疾患である。近年、形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell; pDC) の I 型インターフェロン (IFN) の過剰産生が SLE の病因であると明らかにされた。異常な I 型 IFN 応答はミエロイド系 DC を活性化し、自己反応性 T 細胞・B 細胞の分化を惹起する。組織障害が核酸断片の生成を促し、自己抗核抗体の誘発から自己 DNA や RNA を含む IC 産生が促される。通常は自己核酸や IC が toll-like receptor に遭遇する可能性がほとんどなく免疫原性を持たない。しかしながら、内因性分子の HMGB1 は、細胞外核酸を酵素などの分解から保護し IC を安定化させ、自己核酸に対する免疫寛容を破綻させる。その結果、持続的に pDC が活性化・I 型 IFN の持続産生が惹起され、病的悪循環が形成される。本研究の目的は、血清における、炎症性/抗炎症性サイトカインと SLE 患者の内因性分子濃度測定によって、in vivo における SLE の病原性メカニズムを評価し、SLE の有用なバイオマーカーを特定することにある。

【方法】

健常者群、未治療 SLE 患者群、関節リウマチ (RA) 患者群から末梢血を採取し、サイトカイン、HMGB1 を測定した。疾患活動性は SLE 疾患活動性指標 (SLE disease activity index; SLEDAI) と血清補体価 (CH50) で決定した。

【結果】

SLE 群の血清 IFN α と HMGB1 は RA 群と比較して有意に高値であり、両者が SLE の全身性反応に関与することが示唆された。次に、SLE 患者を active 群と inactive 群の 2 グループへ分け評価した。2 群間のサイトカイン分析では、active 群の血清 IFN α と HMGB1 は inactive 群よりも有意に高く、IFN α と HMGB1 の間に正の相関関係を認めた。IFN α の active 群を推定するための陽性的中率 84.2%、inactive 群の陰性的中率 62.5% であり、感度 72.7%、特異度 76.9% であった。同様に HMGB1 では、陽性的中率 81.0%、inactive 群の陰性的中率 64.3%、感度 77.3%、特異度 69.2% であった。これらの結果から、血清 IFN α と HMGB1 の検出が active SLE を推定し得るバイオマーカーと考えられた。多変量解析によって、IFN α と HMGB1 は、IL-1 β 、TNF α 、IL-4、IL-5 とともに正の相関を示した。また、血清 IFN α は発熱、関節炎、尿異常所見と、血清 HMGB1 は発熱、尿異常所見と、相関を示したことから、血清 IFN α と HMGB1 は SLE 特定の症状 (発熱、尿異常所見、関節炎) の存在を示唆するバイオマーカーとしても有用であると考えられる。

【考察】

これまでに、血清 HMGB1 は SLE の腎疾患活動性に関連して増加すること、また IFN α はマウスモデルの関節炎と腎炎に関与することが報告されている。さ

らに、血清 HMGB1 が IFN α に付随して上昇することも報告されており、我々の結果も含めて、HMGB1 は SLE の病態に関与する I 型 IFN 分泌の原因となる可能性がある。多変量解析における IFN α と HMGB1 の IL-1 β ・TNF α との正の相関は、SLE 病態免疫に、炎症反応としての IL-1 β と TNF α が誘導されることを示唆される。Th2 関連サイトカインの IL-4、IL-5 との正の相関は、抗体産生機序の基となる液性免疫応答に寄与する Th2 反応が、SLE 病因の重要な因子であることを示唆していると考えられる。

【結論】

血清 IFN α と HMGB1 が疾患活動性と特定の SLE 症状の存在を予測するためのマーカーとなる可能性が示唆された。SLE の病態における IFN α と HMGB1 の密接な関与が考えられる。