

学位論文の内容の要旨

氏名

脇谷 理沙

論文題目

Hydroxychloroquine modulates elevated expression of S100 proteins in systemic lupus erythematosus

(論文要旨)

ヒドロキシクロロキン (HCQ) は1955年より欧米にて承認され、全身性エリテマトーデス (SLE) の標準的治療とされている。しかし日本ではクロロキン薬害事件により欧米諸国に遅れ、2015年より本邦で承認された。HCQはSLEの皮膚病変、関節症状、倦怠感に対する効能・効果を認める。また皮膚病変だけでなくSLEの再燃予防、腎予後の改善、血栓症の予防など多数の効果があるが、古い報告も多く、メカニズムは十分に解明されていない。日本では2015年に承認されたことから免疫抑制療法で治療中の多くのSLE症例でHCQの追加療法が行われてきた。一方、SLEの新たな疾患活動性バイオマーカーの1つにS100蛋白が注目されている。活動性のあるループス腎炎の血清および腎生検組織でS100A8蛋白、S100A9蛋白の発現が上昇し免疫抑制療法で低下することが報告されている。また皮膚病変でもS100蛋白の発現が報告されている。しかしHCQの追加療法に対するS100蛋白発現への影響に対する効果の報告はないことから、S100蛋白発現を制御に関与するかどうかについて調査した。

免疫抑制薬を投与中の低疾患活動性のSLE患者でのHCQによる血清S100A8及びS100A9蛋白に及ぼす影響について研究した。対象患者はSLE症例でHCQを追加で開始し、HCQを3ヶ月以上投与され、HCQ開始前3ヶ月以内に治療強化を行っていない維持期の症例を対象とした。低疾患活動性の定義はSELENA-SLEDAIスコア 8点以下で臓器病変がなく、ループス腎炎については寛解維持されている症例を対象とした。疾患活動性についてはSELENA-SLEDAI, CLASI, 血清補体価, 抗dsDNA抗体価, 白血球数, リンパ球数, 血小板数で評価した。血清S100A8蛋白と血清S100A9蛋白についてはELISA法を用いてHCQ投与前, 投与3ヶ月後, 投与6ヶ月後で評価した。

対象は37例 (男4例, 女33例), 平均年齢 40.7 ± 13.7 歳であった。37例中17例で寛解維持されているループス腎炎の既往を有していた。腎病変の既往がある症例ではない症例と比較して血清S100A8蛋白とS100A9蛋白は有意に高値であった。血清S100A8蛋白と血清S100A9蛋白はHCQ投与3ヶ月後と投与6ヶ月後で有意に低下した。S100蛋白の変化量は腎病変がある症例は有意に大きかったが、腎病変がない症例でも血清S100蛋白は有意に低下した。皮膚病変の活動性を示すCLASIスコアが改善した症例 (CLASI responder) ではS100A8蛋白とS100A9蛋白は有意に低下したが、皮膚病変の改善がない症例 (CLASI non-responder) ではS100蛋白の低下を認めなかった。

今回の報告では既存の報告と違い寛解維持されたループス腎炎患者でも腎病変がない患者と比較して血清S100蛋白が高値であり、S100蛋白が疾患活動性の安定した寛解したループス腎炎からも産生されている可能性が示唆された。また腎病変がない低疾患活動性のSLE患者でもHCQの追加療法で血清S100A8蛋白とS100A9蛋白が低下したことからS100蛋白の制御がSLEの再燃予防や腎予後の改善につながる可能性が示唆された。

低疾患活動性の維持期のSLE症例に対してもHCQを投与することでS100蛋白は低下し、特に皮膚病変や腎病変を有するSLE症例に対してHCQはS100蛋白を調節することで疾患活動性を制御する可能性が示唆された。

掲 載 誌 名	Lupus			第 28 卷, 第 7 号
(公表予定) 掲 載 年 月	2019 年 6 月	出版社 (等) 名	SAGE journals	
Peer Review	<input checked="" type="radio"/> 有		<input type="radio"/> 無	

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。