

研究代表者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター, 免疫学・病害動物学

研究要旨:再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis、以下 RP)は、全身の軟骨に炎症を来たしうる原因不明の難治性疾患である。本邦における患者数は 500 人程度と推察され、疫学・病態研究が端緒についたばかりであり、診断・治療指針は未確立である。

本研究では平成 21～23 年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業[課題名:疾患の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究]における疫学調査による、RP における免疫抑制剤の有効性という新知見をうけ、臨床データと研究データの追跡を含めた前向き研究の確立に主眼を置いた。

臨床データの収集に関しては本年度も、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究(JPA 研究班)」の分担研究を担当し、同班研究が患者主体の研究運営に移行することを確認した。本年度 JPA 研究班は、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との合同で、「患者主体」レジストリ、すなわち患者自身によるきめの細かな症状等の追跡調査体制を整えた。

免疫抑制剤有効性の新規検索方法開発のために実施した、細胞性免疫機能の検討では Th1 細胞機能亢進が明確になり、そこに Th17 細胞が関与している可能性が示唆された。今後 Th1 細胞機能の是正が治療につながる可能性がある。

新患者レジストリ方法と新たな免疫機能検査法を有機的に結合させることで、迅速な治療指針の確立を図る。

研究分担者:

岡 寛 東京医科大学
八王子医療センター

遊道和雄 聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター

山野嘉久 聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター

清水 潤 聖マリアンナ医科大学
免疫学・病害動物学

A. 研究目的

i)研究の背景

再発性多発軟骨炎の疫学調査

再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis、以下 RP)は、原因不明で稀な難治性疾患である。本邦における疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための指針が作成されていない。その為、認知度が低く診断が見過ごされて

いるケースも多く、気道軟骨病変などの臓器病変を伴う患者の予後は極めて不良であり、診断、治療法の確立が急務である。

我々は平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業[課題名:再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立]において、RP に対する患者実態・疫学調査(RP 239 症例)を行ない、本邦の患者実態として、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度と推察されること、発症年齢は 3 歳より 97 歳まで多年齢層にわたり、平均は 52.7 歳であること、男性と女性の割合がほぼ同じであること、重症例となりやすい気道病変を持つ患者の割合が 50%程度になることを明らかにした。治療においては、気道病変はステロイド単独治療ではその病勢を抑えられないため、免疫抑制剤(メソトレキセート)が必要となることを発見した(文献 1)。

そこで現在免疫抑制剤を用いた臨床試験を計画しており、そのため新たな患者登録・追跡シス

テムが必要となった。

日本難病・疾病団体協議会(JPA)

難病に対する患者支援の会も難病対策の歴史とともに発展してきた。難病対策の制定当時、「全国難病団体連絡協議会」「全国患者団体連絡協議会」がすでに活動中であったが、1986年前者とそれぞれの地域難病連絡協議会が合併し、「日本患者・家族団体協議会(JPC)」が設立。さらに2005年後者とJPCが合併する形で日本難病・疾病団体協議会(JPA)が結成された。行政、医療・医育機関への働きかけ、難病対策における国際協力、研究事業等を手掛ける。

研究事業の一環として、同組織が研究代表を務める厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究(JPA 研究班)」がある。現在の主な研究内容は、国内外の患者会の調査・報告と患者レジストリの構築である。RP 研究班も JPA 研究の研究分担者として、モデル疾患におけるレジストリ収集項目に関する予備的調査を委託された。

ii) 本年度研究の目的

本年度研究の目的は、昨年同様大きく二つに分けられる。

RPにおける治療臨床試験に向けた、高効率で正確である患者レジストリ方法の構築。

25年度の JPA 班研究は、国の難病対策の改編を受けて、「国の難病対策の改編を受けて、患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との共同研究を指示された。それによって、使用媒体やセキュリティを柔軟に検討する必要性が生じた。その上で、研究最終年度として試験的にインターネットを利用した患者登録システムを立ち上げることを本年度の目的となる。

これまで RP 患者の疾患活動性は CRP や抗

type II コラーゲン抗体によって評価されており、急性期には多くの RP 患者で高値を認める。しかしながら、CRP が正常範囲内にある症例でも軟骨の破壊・線維化が進む例も多く、CRP では疾患活動性の評価が困難な面がある。また抗 type II コラーゲン抗体も疾患活動性との相関が報告されているが、陽性者は RP 患者の 30~50%にすぎず、感度・特異度もあまり高くないという報告もある。そこで、昨年度までに RP を検出する感度のよいマーカーを同定する目的で 28 種類のマーカー候補分子の中から、健常者と比較して RP 患者血清で有意に高値を示す分子を探索し、可溶性 TREM-1(sTREM-1)、インターフェロン、CCL4/MIP-1、VEGF および MMP-3 を同定した。その中でも血清 sTREM-1 レベルは活動性 RP および非活動性 RP も区別することが可能であり、RP の疾患活動性マーカーとして優れていることを発見した。

ヒトの免疫機能は、自然免疫と獲得免疫にてなりたっており、自然免疫研究に加えて獲得免疫の異常を研究することは治療効果を上昇させるために重要なことと考える。近年、様々なヒト免疫疾患において Th1 細胞および Th17 細胞という獲得免疫の主要な細胞に異常がみられることが報告されている。本年度はこの細胞群の維持に必須であるサイトカインの血中濃度を測定する。

iii) 期待される研究成果

患者登録・追跡における IT 技術の積極利用による、高効率化。

情報収集の多元化による、患者訴えの綿密な収集。

JPA 研究班を通じて、国レジストリ作成への意見反映の試み。

RP の病態・病勢を的確に反映する、簡便な検査法の確立。

RP に有効性が高いと考えられるメソトレキセー

ト治療の前向き研究における評価方法の確立。

(倫理面への配慮)

臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第 1625 号)同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体は、提供者を特定できないように個人情報管理者が連結不可能匿名化により番号化し、患者の人権擁護に努めた。

B. 研究結果の概要

i) JPA 研究班における「患者主体」レジストリの構築

25年度のJPA研究班研究は、国の難病対策の改編を受けて、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との共同研究体制をとった。合同で「患者主体」レジストリを立ち上げることとなり、JPA研究班でも研究上の運営を平成25年9月26日より開始した。その後平成26年に入り双方のレジストリの相互移行が可能になった。それぞれのレジストリ内容は、JPA班ではデータを含めある程度のセキュリティをかけるもの、一方の橋本班ではソーシャルネットワークも使用した患者間の連携を重要視したものと差がある。レジストリ方法は今後とも改良を要するが、安全を考える上で登録情報を制限する方向性が出てくるものと思われる。

一方で、症状等の患者の直接的な情報は、回収しやすくなるとも考えられる。RPは再発性の疾患であり、このレジストリからは貴重な情報を得られる可能性がある。また、今後の研究においては、本班研究独自の情報集経路を確立する必要性が生じたこととなる。

ii) 疾患活動性をより正確に反映するマーカーの

検討

(1)近年、様々なヒト免疫疾患においてTh1細胞およびTh17細胞という獲得免疫の主要な細胞に異常がみられることが報告されている。そのTh1/Th17細胞の生成に重要であるサイトカインの血中濃度を測定した。RPにおいてTh1細胞が産生するIFN γ の上昇、Th1細胞の維持に重要なIL-12の低下がみられ、Th1細胞の過剰な活性化とそのネガティブフィードバックが考察された(図1)。

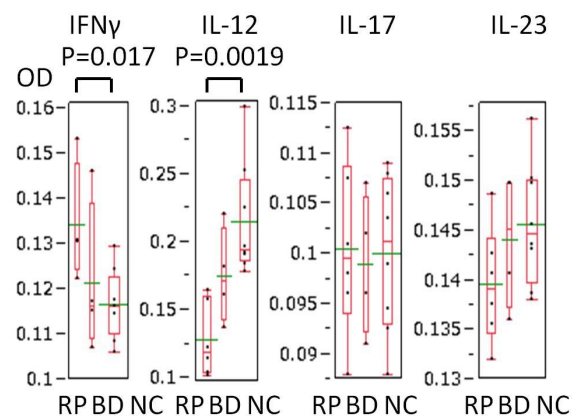


図1 RP、パーチェット病(BD;疾患コントロール)、健常者(NC)の血中Th1/Th17細胞関連サイトカイン濃度

さらにそのIFN γ 濃度はIL-23濃度と正相関(P=0.028)を示した(図2)。IL-23がその活性に重

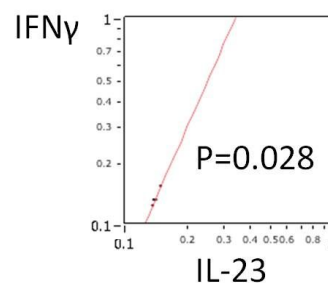


図2 RPにおける血中サイトカイン濃度の相関検討

要に關与するTh17細胞もTh1細胞機能を介して、二次的にRPの病態形成に關与することが示唆される。

我々はTh1/Th17細胞機能とその相互關係を鋭敏に反映するリンパ球機能検査も確立しており、今後RPでの詳細な解析を行う。

D. 結論

JPA班の研究により「患者主体」レジストリが形成されつつあり、研究に賛同する患者による登録が開始されている。RPにおいてもすでに10人以上がレジストリに参加している(2014年1月19日現在)。本研究にて、そのレジストリを研究に反映させる体制は整えたものと考えている。

血中サイトカイン濃度の相關検討より、Th1/Th17細胞両者の RP 病態形成への關与が推察された。レジストリを利用した前向き追跡研究は適切な治療を考慮するうえで重要であると考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tamai Y., Hasegawa A., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Eto T., Koh K., Nakamae H., Suehiro Y., Kato K., Takemoto S., Okamura J., Uike N., Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graftversus -Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Journal of Immunology 2013; 190: 4382-92.
- 2) Sato T., Yamano Y., Tomaru U., Shimizu Y., Ando H., Okazaki T., Nagafuchi H., Shimizu J., Ozaki S., Miyazawa T., Yudoh K., Oka H.,

Suzuki N. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. Modern Rheumatology, 2014; 24: 129-36.

- 3) Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Jun Shimizu, Kazuo Yudoh, Noboru, Suzuki. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. Inflammation and Regeneration. In press.

2. 図書

なし

3. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 出願番号PCT/JP2006/318188
自己組織化軟骨様バイオマテリアル
(2013年2月現在 特許査定手続き中)
2. 特願2010-126487 平成22年6月2日
再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれに用いられる検査キット