

高安動脈炎における新規自己抗体の臨床応用に向けた検討



東北大学大学院医学系研究科 助教 白井 剛志

1. 背景

高安動脈炎は大動脈とその主要分枝に起こる慢性肉芽腫性血管炎であり、結果として大動脈の狭窄・閉塞・動脈瘤病変が形成され、生命予後に影響を与える。罹患は若年女性に多く、特にアジア・東欧・南米における発症率が高いことが報告されており、他血管炎と比べても年齢・性別・地理的に特異的な特徴を有している。20%は単相性であるが、60%には慢性期であっても新規病変が出現、寛解後は20%に再燃がみられる。高安動脈炎は、症状、炎症反応、画像所見などにより総合的に診断されるが、疾患特異性のある血液検査はなく、炎症反応が陰性であっても病変が進行する事があることから、疾患活動性の判定が難しい。

現在考えられている高安動脈炎の病因としては、自然免疫細胞による急性炎症やT細胞によるサイトカインと呼ばれる炎症物質の産生、マクロファージが活性化し血管新生や血管平滑筋細胞が移動し血管内膜が増殖することが挙げられる。更に、血管内皮細胞に対する自己抗体である、抗血管内皮細胞抗体 (AECA) が産生され、病変形成を促進していることが報告されてきた。現時点まで高安動脈炎におけるAECAの対応抗原は報告されておらず、この対応抗原を同定することにより、高安動脈炎の詳細な病態解析が可能となり、かつ疾患特異的な検査あるいは疾患活動性の評価へと臨床応用できる可能性が非常に高い。我々は膜蛋白自己抗原を特異的に同定できる発現クローニングシステム (SARF) を構築、高安動脈炎における自己抗体対応抗原の同定を試みた。

2. 目的

同定した自己抗体による高安動脈炎の病変形成能の解明と、臨床応用に向けた自己抗体の病態・疾患特異性、活動性との相関を含む臨床的評価

3. 研究の方法

- (1) フローサイトメトリーによる抗膜蛋白A、B抗体価測定系の樹立
- (2) 健常人、高安動脈炎、血管炎、膠原病患者での膜蛋白A、B抗体活性の測定
- (3) 血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、免疫細胞における膜蛋白A、B発現の解析
- (4) 血管内皮細胞に対する抗膜蛋白A、B抗体の病的作用の解析

4. 研究成果

高安動脈炎におけるAECA活性を測定し、自己抗原の同定を行う血清を選択した。続いて、SARFを用いて高安動脈炎における新規自己抗原の同定を行った。

同定したAECAの測定系を確立し健常人、高安動脈炎患者、全身性エリテマトーデス他、膠原病患者におけるAECA活性を測定した。

図1 SARFによる高安動脈炎の同定

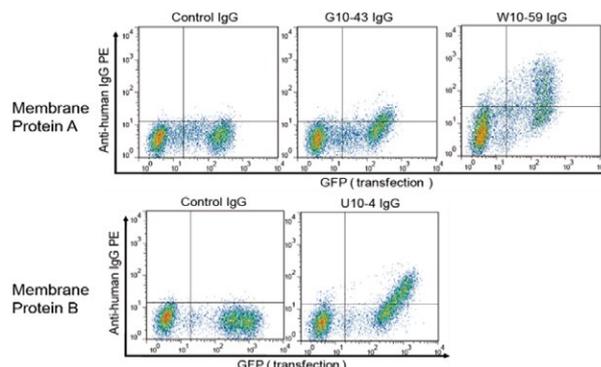
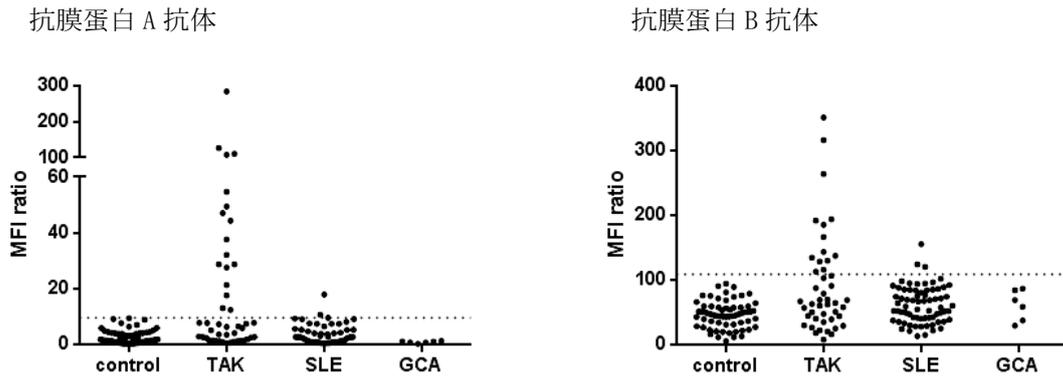


図2 新規自己抗体の検出頻度



抗膜蛋白A抗体は高安動脈炎の36.9%で、抗膜蛋白B抗体は高安動脈炎の30.4%で検出された。他膠原病での検出は、全身性エリテマトーデスにおける4%台以外では認めないことから、これらの抗体は高安動脈炎に特異的な自己抗体であることが考えられた。更に興味深いことに、大型血管炎の別系である、巨細胞性動脈炎での検出は認めなかった。現在、大型血管炎において、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の異同が議論されている。これらの自己抗体は、大型血管炎の分類においても重要な役割を果たす可能性が示唆される。

更に、これら自己抗体陽性群での臨床特徴の解析を行った。結果として、下記のように抗膜蛋白A抗体と抗膜蛋白B抗体では異なる臨床的特徴を有していた。

図3 高安動脈炎における自己抗体の割合

	抗A抗体 N=12	抗B抗体 N=15	陰性 N=17	P値
発症年齢	39.1±20.9	34.5±14.3	35.5±15.1	0.95
女性比率	11 (91.6%)	14 (93.3%)	16 (94.1%)	0.96
脳疾患	0 (0%)	4 (26.6%)	1 (5.8%)	0.06
心疾患	1 (8.3%)	3 (20.0%)	4 (23.5%)	0.57
AR	1 (8.3%)	6 (40.0%)	8 (47.0%)	0.08
大動脈解離	2 (16.6%)	0 (0%)	2 (11.7%)	0.29
大動脈瘤	4 (33.3%)	4 (26.6%)	1 (5.8%)	0.15
高血圧	7 (58.3%)	6 (40.0%)	9 (52.9%)	0.61
潰瘍性大腸炎	1 (8.3%)	5 (33.3%)	0 (0%)	0.02
手術歴	3 (25.0%)	3 (20.0%)	7 (41.1%)	0.39
再燃	7 (58.3%)	5 (33.3%)	9 (52.9%)	0.38
CRP (mg/dL)	7.3±6.4	3.9±2.8	4.6±6.2	0.31
ESR (mm/hr)	80.7±39.4	39.2±34.4	58.1±49.6	0.04

この結果から、抗膜蛋白A抗体は、中年のV型を呈することが多く、腹部大動脈に病変を有し炎症所見が高いが、大動脈弁閉鎖不全症が少ないといった特徴を有していた。抗膜蛋白B抗体は比較的若年で、腕頭動脈の罹患が多いII型を呈し、潰瘍性大腸炎の併存例が多かった。

更に、これら自己抗体の病的能の検討をおこなった。標的自己抗原のリガンドは、血管内皮細胞のTNF α による接着分子発現を低下させる作用を有していた。すなわち、この自己抗原は通常状態では、炎症病態における接着分子発現を抑制する。この系に、新規同定自己抗体を添加すると、この接着分子発現亢進抑制効果を認めず、TNF α 単体と同程度の接着分子発現を認めた。これらの結果から、高安動脈炎における新規自己抗体は、定常状態では炎症を抑制しているリガンドと自己抗原の相互作用を遮断し、結果として血管内皮細胞の向炎症性を誘導していることが明らかになった。