

インフラマソームシグナルに着目した 特発性多中心性キャッスルマン病の病態解明



長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子標的医学研究センター 助教 古賀 智裕

【背景・目的】

キャッスルマン病 (Castleman disease : CD) は、リンパ節の病理組織像によって特徴づけられるリンパ増殖性疾患である。腫脹リンパ節の分布が多彩である多中心性CD (multicentric CD : MCD) は発熱、夜間の寝汗、体重減少、および倦怠感等の症状を伴い、慢性炎症を制御するために内科的治療が必要である。MCDのうち、本邦ではほとんどがヒト・ヘルペスウイルス 8 型感染のない特発性MCD (iMCD) である。iMCDの病態はインターロイキン-6 (IL-6) 産生異常であり、適切な治療を行わなければ、臓器障害や二次性アミロイドーシスを併発し、生活の質 (QOL) の低下や生命予後の短縮をきたす。また、iMCDの亜型とされるTAFRO症候群は血小板減少、胸腹水貯留、発熱、骨髓線維化、臓器腫大を伴う原因不明の全身性炎症性疾患であり、亜急性に発症して急速に腎不全が進行し、発症から1年以内の死亡率が高い。

iMCDはIL-6の過剰産生が病態の中心と考えられているが、多クローン性高γグロブリン血症と血小板増多を呈し、主に形質細胞型の病理組織像をとるIPL型、高γグロブリン血症をみとめず、腹胸水、血小板減少を呈し、主に過剰血管型の病理組織像をとるTAFRO症候群合併の重症例等を層別化するゲノム異常および血清学的な異常は明らかにされていない。近年、iMCDの病態において、自然免疫細胞の異常に伴う自己炎症性疾患との関連が示唆されている。

【目的】

本研究では臨床情報が統合されたiMCDレジストリを活用し、自己炎症性疾患の病態の中心であるインフラマソームシグナルに着目したiMCDの病態解明研究を行い、早期診断や精密医療に向けたバイオマーカーの開発や、新規治療薬の開発の足がかりとすることを目的とする。

【方法】

本研究では次世代シーケンサーを用いたiMCDの発症に関連する自己炎症性疾患遺伝子の解析を行い、臨床病型 (IPL型、TAFRO型)、重症度、予後、治療反応性に関連する多型/変異の同定を試みた。また、血清蛋白アレイを用い、治療反応性や病型分類に有用なバイオマーカーを同定する。2015年1月から2019年9月までに当院を受診した日本人iMCD患者14名をレビューした。すべての患者は、キャッスルマン病の日本人暫定診断基準と、iMCDの国際的なコンセンサス診断基準の両方を満たしていた。31の自己炎症性疾患関連遺伝子について、標的型次世代シーケンサーによる遺伝子解析を行った。血清蛋白アレイRayBio-L507にてトシリズマブ治療前後のサイトカインの変動を解析した。

【結果】

解析の結果、iMCD患者14名中10名に家族性地中海熱の責任遺伝子であるMEFVの遺伝子バリエントが認められた (図1)。

他の自己炎症性疾患関連遺伝子 (<i>TNFRSF1A</i> , <i>NLRP3</i> , <i>MVK</i> , <i>TNFAIP3</i> , <i>CECR1</i>) なし	自己炎症性疾患関連遺伝子	
	家族性地中海熱 <i>MEFV</i> 遺伝子バリエント	
1	E148Q/P369S/R408Q	
2	L110P/E148Q	<i>CECR1</i> R188Q

3	I729M	なし
4	P369S/R408Q	なし
5	R202Q	<i>TNFRSF1A</i> V363A
6	L110P/E148Q	なし
7	なし	なし
8	なし	<i>TNFRSF1A</i> P271L
9	E148Q/P369S/P369S/R408Q/R408Q	なし
10	なし	なし
11	なし	なし
12	E148Q	なし
13	L110P/E148Q	なし
14	L110P/E148Q	なし

図1 iMCD患者における自己炎症性疾患関連遺伝子の分布

iMCDでは、MEFVのエクソン2またはエクソン3の変異体の割合が高かったが、日本人健常者のデータと比較したところ、日本人健常者とiMCD患者の間には有意な差はなかった。また、*TNFRSF1A*遺伝子と*CECR1*遺伝子にそれぞれ意義不明のバリエントが2名の患者に認められた。患者をMEFVバリエント（E148Qバリエントを除く）を持つ群と、MEFVバリエントを持たない群に分け、両群の臨床的特徴を比較した。E148Qを除くMEFVバリエントを持つ患者は、MEFVバリエントを持たない患者に比べて、発熱の頻度が有意に高く、ヘモグロビン値も有意に低かった。その他の項目では、MEFVバリエントを持つ患者と持たない患者では、発症時のiMCD疾患活動性（CHAPスコア）が高い傾向にあることが示されたが、これらのデータは統計的に有意ではなかった（図2）。

項目	全患者（±SD） （n = 14）	<i>MEFV</i> 遺伝子 バリエントあり （n = 5）	<i>MEFV</i> 遺伝子 バリエントなし （n = 9）	p-value
発症年齢（歳）*	54.1 ± 13.5	58.8 ± 13.0	51.6 ± 13.9	0.35
男性（%）	10（71.4%）	4（80.0%）	6（66.7%）	1.00
発熱（≥ 38℃）（%）	6（42.9%）	0（0.0%）	6（66.7%）	0.03
血清 IL-6（pg/dl）*	54.2 ± 73.7	39.5 ± 41.2	60.7 ± 85.8	1.00
CRP（mg/dl）*	8.0 ± 5.7	7.4 ± 4.2	8.3 ± 6.6	0.84
ALB（g/dl）*	2.3 ± 0.8	2.6 ± 0.3	2.2 ± 0.9	0.32
Hb（g/dl）*	9.1 ± 1.8	10.4 ± 0.9	8.4 ± 1.8	0.045
Performance Status *	0.9 ± 0.7	0.8 ± 0.4	1.0 ± 0.9	0.66
CHAP score	6.5 ± 3.0	5.0 ± 1.4	7.3 ± 3.4	0.28

図2 MEFVバリエント（E148Q除く）有無によるiMCD患者の臨床像の比較

血清蛋白アレイにてiMCD患者のIL-6阻害剤であるトシリズマブの治療前後の変動が大きい蛋白のうち、治療反応性が良好な群においてIGFBP-1が有意に減少していることが示された。

【結論】

以上の結果から、iMCD患者はMEFV遺伝子バリエントを有する頻度が高く、その有無がiMCDの臨床表現に影響を与える可能性が示唆された。また、血清IGFBP-1はiMCD病勢を反映するバイオマーカーであり、治療反応性と関連することが示された。