

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	横 山 倫 子
論文題目	Association between anti-U1 ribonucleoprotein antibodies and inflammatory mediators in cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (神経ループス患者髄液中の抗 U1RNP 抗体と炎症性液性因子の関係)		
(論文内容の要旨)			
【背景・目的】全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) に起因する精神神経障害 (neuropsychiatric SLE; NPSLE) は予後を規定する重要な臓器病変の 1 つである。現在まで、様々な自己抗体や炎症性サイトカイン・ケモカインが NPSLE に関連すると報告されているが、互いの関連性は不明である。これまでの報告から髄液抗 U1RNP 抗体は病原的意義を有する可能性が示唆されているが、その機序はなお不明である。NPSLE における病態生理を推察するために同抗体と関連する髄液中の液性因子を検討した。 【方法】NPSLE 患者 82 人 (女性 70 人、男性 12 人) から血清および髄液を採取した。対照群として SLE 以外の膠原病患者 (関節リウマチなど) で中枢神経症状を有した 15 人の髄液を用いた。免疫沈降法を用いて血清および髄液中の抗 U1RNP 抗体の有無を調べ、ELISA を用いて同抗体価を測定した。マルチプレックス分析システムにて同髄液中の液性因子 (IFN-α、MCP-1、IL-8) の濃度を測定し、抗 U1RNP 抗体の有無や抗体価と各液性因子濃度との関連を検討した。 【結果】NPSLE 患者 82 人のうち、血清抗 U1RNP 抗体陽性は 48 人 (58%)、髄液抗 U1RNP 抗体陽性は 15 人 (18%) であった。対照群の血清および髄液からは抗 U1RNP 抗体は検出されなかった。血清抗 U1RNP 抗体陽患者のうち 31% が髄液抗 U1RNP 抗体陽性であり、血清抗 U1RNP 抗体陰性患者では全て髄液 U1RNP 抗体が陰性であった。血清と髄液の抗 U1RNP 抗体価に相関はなかった。NPSLE の分類 (アメリカリウマチ学会、1999) と髄液抗 U1RNP 抗体の有無には有意な相関がなかったものの、陽性例ではループス頭痛やループス精神病が多くを占める傾向があった。髄液抗 U1RNP 抗体陽性患者は抗体陰性患者や対照群に比べ、髄液 IFN-α 濃度が高かった。血清抗 U1RNP 抗体陽性患者に限定した検討では、髄液抗 U1RNP 抗体陽性患者の方が抗体陰性患者に比べて髄液 IFN-α、MCP-1、IL-8 濃度が有意に高かった。また、同抗体の抗体価と MCP-1 濃度の間には有意な正の相関が認められた。 【考察】NPSLE 患者髄液の免疫複合体は高い IFN 誘導活性を有することが報告されており、髄腔内で抗 U1RNP 抗体が免疫複合体を形成して IFN-α 産生を誘導した可能性が示唆される。血清中抗 U1RNP 抗体陽性かつ髄液中抗 U1RNP 抗体陽性患者では MCP-1 濃度が上昇していた。これらの液性因子は髄液抗 U1RNP 抗体陽性 NPSLE における治療ターゲットとなる可能性がある。 【結論】NPSLE 患者において髄液抗 U1RNP 抗体と特定の髄液液性因子に関連があることが示された。			

(論文審査の結果の要旨) 全身性エリテマトーデス(SLE)に伴う中枢神経症状(NPSLE)は多彩で、その詳細な病態は解明されておらず、適切なバイオマーカーも乏しい。本研究は、NPSLE 患者の髄腔内における抗 U1RNP 抗体と炎症性液性因子との相関を検討し、同抗体との関連を追求した。 NPSLE 患者 82 例の血清および髄液中の抗 U1RNP 抗体を RNA 免疫沈降法を用いて検出し、同髄液中の IFN-α、MCP-1、IL-8 濃度をマルチプレックス分析システムを用いて測定、その関係を検討した。 NPSLE 群の髄液中 MCP-1 は抗 U1RNP 抗体の有無にかかわらず、コントロール群(精神神経症状を呈した SLE 以外の膠原病)より高く、髄液中抗 U1RNP 抗体価と MCP-1 濃度の間には正の相関が認められた。また、髄液中抗 U1RNP 抗体陽性患者はコントロール群に比べ、髄液中 IFN-α 濃度が高かった。血清中抗 U1RNP 抗体陽性患者に限定した検討では、髄液抗 U1RNP 抗体陽性患者の方が抗体陰性患者に比べて髄液 IFN-α、MCP-1、IL-8 濃度が高かった。 髄液中抗 U1RNP 抗体と髄液中 IFN-α/MCP-1 に関連があったことから、抗 U1RNP 抗体が NPSLE の病態に関与していることが示唆され、髄液中抗 U1RNP 抗体が NPSLE のバイオマーカーとなる可能性、髄液中抗 U1RNP 抗体陽性例では IFN-α/MCP-1 が NPSLE の治療標的になる可能性が考えられた。 以上から本研究は、NPSLE の病態の解明に寄与し、診断や治療法の進歩に貢献するところが大きいと考えられる。 したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 26 年 4 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			