

清水 智弘 氏 / 北海道大学大学院医学研究院 整形外科分野

「Assessment of early changes of bone microstructure treated by anti-TNF α : HR-pQCT study」の演題で Oral Presentation を、また「Rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids exhibit significant bone quality abnormalities regardless of bisphosphonate treatment」の演題で Poster Presentation を発表した。

Oral の演題を簡単に要約すると、HR-pQCT は高解像を有し、骨びらんや構造的変化をより詳細に捉えることができる。それを用いて、生物製剤導入前後の骨びらんの体積や構造的特性の変化を調査した。TNF α 製剤により、DAS の改善があった症例の骨びらんの体積は減少傾向を呈し、また MTX 単剤の群では DAS が低値においても骨びらんの体積が増える傾向を呈した。生物製剤投与に関しては、過去の多施設研究でも報告されていたが、今回は短期 (3 ヶ月) でこの傾向を呈することを明らかにした。また実臨床で、低 DAS の状態になっているにもかかわらず X 線上で進行する症例にごく稀に遭遇することがあるが、実は MTX 単剤群だと、骨びらんの進行を抑制できない可能性が示唆された。バイオを使わないのであれば抗 RANKL 抗体などを併用することも考慮すべきであることが示唆された。

ポスタープレゼンテーションのサマリーは、ステロイドを長期投与している RA 症例にビスフォスフォネートが有用であるかについて実際のヒトのサンプルを用いて検証した。DXA 法による骨密度測定ではある程度、骨密度が回復しているにもかかわらず、脆弱性骨折が多発するケースをよく経験する。骨代謝からの観点から、ステロイド投与によって低骨代謝回転状態となっているところにビスフォスフォネートを投与して本当に良いのかという疑問があったが、やはり骨形成の抑制があり骨微細構造の劣化とインデンテーション試験による骨強度の低下を認めた。ビスフォスフォネート投与で強度はある程度回復するものの、骨微細構造の劣化という骨質の低下により骨脆弱性が惹起されることが示唆され、このような症例には骨形成促進剤などを早期から用いる方が良いと考えられた。

杉山 裕美子 氏 / 横浜市立大学附属病院 幹細胞免疫制御内科学

“The Predictive Prognostic Factors for Clinical Course of Polymyositis/dermatomyositis associated Interstitial Lung Disease” という演題でポスター発表を行った。

皮膚筋炎・多発性筋炎 (PM/DM) において間質性肺炎 (ILD) の合併は予後不良因子として重要であることは以前から報告されている。過去の報告では ILD 合併以外にも高齢者、男性、抗 MDA-5 抗体陽性患者などが予後不良因子として報告されているが、予後不良因子をもつ患者への治療レジメンの確立は未だになされていない。さらに、我々の過去の解析では早期死亡の原因として感染症罹患が重要な因子であることが分かっている。今回我々は、2003 年～2016 年に当院を含めた関連施設、計 6 施設で初回治療を行った PM/DM-ILD 患者のべ 116 名を対象とし、感染症罹患のリスク因子を診断時の臨床データと治療レジメンを用いて解析を行った。その結果、感染症罹患の独立リスク因子が診断時の高 KL-6 血症 ($p=0.027$, OR 3.68) であることが分かり、また、治療においてはプレドニゾン積算量ではなく、初期プレドニゾン量が 0.55mg/kg/day 以上 ($p=0.013$, OR 4.18)、さらに IVCY、カルシニューリン系阻害薬、mPSL pulse の 3 剤併用療法の施行 ($p=0.001$, OR 5.51) であることが分かった。以上より、PMDM-ILD 患者においては強力な免疫抑制療法が必要となる一方で特に初期プレドニゾンが高用量である患者や初診時の LDH、KL-6 が高値である患者はより予防投与や早期の感染症スクリーニングが重要であることが示唆された。

一方で、microRNA は非コーディング領域から転写される 22 塩基程度の RNA 分子であり、近年それらが転写後翻訳など機能分子として働いていることが報告され研究がすすめられている。その中でも microRNA-1 (miR-1) は筋芽細胞の分化、増殖に関連しており、炎症性筋疾患の筋組織では発現が低下されていると報告されている。しかし、現在までに miR-1 と炎症性筋疾患の臨床経過の関連の報告や血清中の miR1 量の比較に関連した報告はない。そこで、本研究では当院で初期治療を行った PM/DM 患者の血清 miR-1 量と PM/DM の臨床経過との関連について検討した。その結果、PM/DM 患者の血清中の miR-1 は健常者と比較して有意に高値 ($p=0.0085$) であり、治療後に miR-1 が低下する ($p=0.03$) ことが分かった。また、予後不良と考えられる PM/DM-ILD 群に注目し、miR-1 を高値群、低値群に分けると、診断時の臨床データやプレドニゾン初期投与量に有意差は認めないものの miR-1 高値群でプレドニゾンを半量まで漸減するまでの期間が有意に長く ($p=0.021$)、半年以内の感染症罹患率が高い ($p=0.026$) ことも分かった。以上より、血清 miR-1 量が PMDM-ILD の治療反応性や感染症併発における予測マーカーとなる可能性が示唆された。

千藤 荘 氏 / 神戸大学医学部附属病院 膠原病リウマチ内科 特定助教

「CD11b⁺Gr1^{dim}Tolerogenic Dendritic Cell-Like Cells are Expanded in Interstitial Lung Disease in SKG Mice」 という表題でポスター発表を行った。

関節リウマチ (RA) はしばしば間質性肺疾患を合併することがあり生命予後に関与する。関節リウマチのモデルマウスである SKG マウスは、関節炎のみならず関節リウマチ関連間質性肺疾患 (RA-ILD) に類似した間質性肺炎を発症することが知られている。Tolerogenic dendritic cell (tolDC) や Myeloid-derived suppressor cell (MDSC) は、抑制性の機能をもった Myeloid cell として知られている。関節リウマチにおいて、tolDC や MDSC が関節炎の抑制に関与することが知られているが、RA-ILD におけるこれらの細胞の機能や相互作用についてはほとんどわかっていない。SKG マウスの間質性肺疾患 (SKG-ILD) で肺局所に浸潤する細胞を解析する過程で、我々は CD11b⁺Gr1^{dim}cells という新しい細胞集団を発見した。本研究の目的は、SKG-ILD における浸潤細胞 (特に CD11b⁺Gr1^{dim}cells) を解析することで、間質性肺疾患の発症機序を明らかにすることである。方法としては、SKG マウスにザイモサン (ZyA) を腹腔内投与し ILD を発症させ、肺組織を HE 染色で、肺浸潤細胞をフローサイトメトリーを用いて解析した。

ZyA を投与されたマウスの肺では様々な程度の SKG-ILD を発症した。ILD を発症すると CD11b⁺Gr1⁺cell (MDSC)、Th17 細胞、グループ 1, 3 自然リンパ球 (ILC1, ILC2) が増加していた。特に、重度の ILD を発症した時にのみ CD11b⁺Gr1^{dim}cells という細胞集団が増加していた。CD11b⁺Gr1^{dim}cell の多くは CD11c 陽性であり、形態学的には未熟な樹状細胞様であった。樹状細胞への分化には GM-CSF が重要であることから、ZyA を投与した SKG マウスの肺における GM-CSF 発現量を PCR で調べたところコントロールと比較し有意に上昇していた。また、GM-CSF 産生細胞として、GM-CSF⁺Th17 細胞、GM-CSF⁺ILC1, ILC2 が増加しており、これらの細胞が CD11b⁺Gr1^{dim}cell の誘導に関与していることが示唆された。In vitro の実験で、全肺浸潤細胞を GM-CSF \pm IL-4 で培養すると CD11b⁺Gr1^{dim}cell が誘導された。さらに CD11b⁺Gr1^{dim}cell の起源を見つけるため肺浸潤細胞の様々な分画を同条件で培養したところ、monocytic (M) -MDSC から CD11b⁺Gr1^{dim}cell への分化が得られた。次に CD11b⁺Gr1^{dim}cell の機能を調べるため、ZyA を投与し重度の ILD を発症したマウスの肺から分離した CD11b⁺Gr1^{dim}cell (ex vivo) を CD3, CD28 刺激下で Naïve T 細胞と共培養したところ、CD11b⁺Gr1^{dim}cell は T 細胞の増殖を抑制した。In vitro で作成した CD11b⁺Gr1^{dim}cell にも同様の T 細胞増殖抑制能があり、これは同条件で骨髄から誘導した樹状細胞 (BMDC) とは異なる性質であった (BMDC は T 細胞増殖を促進した)。また、CD11b⁺Gr1^{dim}cell は PD-L1 と CD80 を共に高発現していた。

以上のことから、CD11b⁺Gr1^{dim}cell は tolDC 様の細胞であることが分かり、「CD11b⁺Gr1^{dim}Tolerogenic dendritic cell-like cell (CD11b⁺Gr1^{dim} tolDC-LC)」と名付けた。今後、CD11b⁺Gr1^{dim} tolDC-LC を誘導する治療や CD11b⁺Gr1^{dim} tolDC-LC の養子移入が ILD の発症抑制に役立つことが分かり、ヒトへの応用ができれば RA-ILD の新たな治療戦略となり得る。