

2020年3月5日

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科
 国立大学法人 東北大学病院

世界初：高安動脈炎の病因となるタンパク質を同定

- 血管の炎症を持続させる自己抗体の存在が明らかに -

【発表のポイント】

- 国の指定難病である高安(たかやす)動脈炎において、自己免疫^{注1}の標的となる主要な2つのタンパク質を同定した。
- 標的となるタンパク質は血管の炎症を収める役目があり、自己抗体^{注2}はその機能を阻害することで炎症を持続させることを明らかにした。
- 高安動脈炎に合併する潰瘍性大腸炎においても同じ自己抗体が認められたことから、両疾患の関連や病態の解明の発展に寄与する事が期待される。

【研究概要】

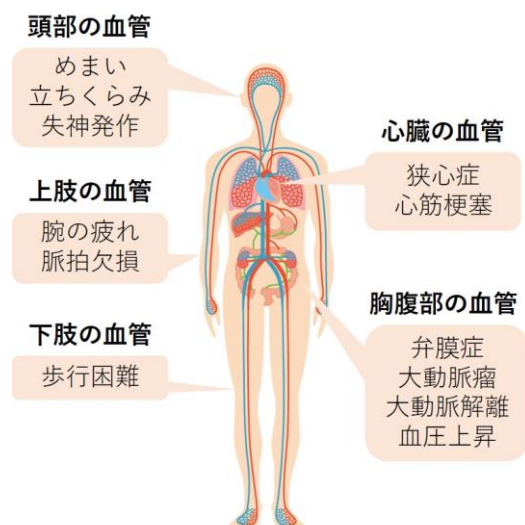
高安動脈炎は、大動脈を含む大きな血管に炎症（血管炎）が生じ、血管が狭くなったり詰まったりして血流が悪くなる原因不明の疾患です。何らかの原因で活性化された免疫応答が自身の血管の細胞を攻撃してしまう自己免疫により血管炎が持続すると考えられています。

東北大学病院血液免疫科の白井剛志（しらいつよし）院内講師、東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野の藤井博司（ふじいひろし）准教授、張替秀郎（はりがえひでお）教授らのグループは、高安動脈炎における自己免疫の標的となる主要な2つのタンパク質を明らかにしました。高安動脈炎では、これらのタンパク質に対する自己抗体が産生され、血管の炎症を持続させていることが分かりました。さらに、自己抗体の1つが高安動脈炎に合併して起こる潰瘍性大腸炎においても認められました。

本研究によって、高安動脈炎の病態の解明や臨床検査への応用、治療法の開発の発展に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2020年3月9日午前10時（現地時間、日本時間3月9日午後7時）Nature Communications 誌（電子版）に掲載されます。

高安動脈炎



【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学病院 血液免疫科

院内講師 白井 剛志(しらい つよし)

電話番号: 022-717-7165

Eメール: tsuyoshirajp@med.tohoku.ac.jp

（取材に関すること）

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp

【研究内容】

高安動脈炎は、大動脈を含む大きな血管に炎症が生じ、血管が狭くなったり詰まったりして血流が悪くなる原因不明の疾患です。若年性に発症する大型血管炎として日本で初めて報告され、国の指定難病となっています。障害が生じた血管の場所により症状はさまざまですが、頭部の血管が傷害されると、めまいや立ちくらみ、失神発作が起こり、手足の血管が傷害されると、腕が疲れやすい、歩行困難など多様な症状が認められます(図 1)。心臓や腎臓の血管が障害されて、これらの臓器の働きが低下することもあります。高安動脈炎において、血管の内側の細胞(血管内皮細胞)に対する自己抗体が存在する事が報告されてきましたが、従来の方法では自己抗原^{注3}の種類を明らかにすることが困難でした。

東北大学病院血液免疫科の白井剛志(しらい つよし)院内講師、武藤智之(むとうともゆき)医員、東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野の藤井博司(ふじい ひろし)准教授、張替秀郎(はりがえ ひでお)教授らのグループは、細胞表面に存在する自己抗原を特異的に同定する検出方法(SARF 法^{注4})を開発し、高安動脈炎の自己抗原としてプロテイン C 受容体 EPCR^{注5}とスカベンジャー受容体 SR-BI^{注6}を世界で初めて同定しました。これらに対する自己抗体は、膠原病では高安動脈炎に特異的で、EPCR に対する抗体がある患者では腕頭動脈の罹患、脳血管障害の発症、潰瘍性大腸炎の合併が多く認められました。一方、SR-BI に対する抗体がある患者では、広範囲にわたり血管が傷害され、強い炎症を示しました。高安動脈炎と合併して発症することが多い潰瘍性大腸炎においても、EPCR に対する抗体が約70%程度で認められました。通常の状態では、EPCR と SR-BI は炎症につながる血管内皮細胞の活性化を抑え、また、EPCR が免疫細胞の一種である Th17 細胞^{注7}の働きを抑えることで、血管の炎症を終わらせる機能を持つ事が示されました。これらに対する自己抗体は炎症に対する抑制作用を阻害する事で、血管の炎症を持続させることを明らかにしました(図 2)。

本研究によって、高安動脈炎の病態の解明や臨床検査への応用、治療法の開発の発展に貢献することが期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金(16H06642、18K16136)およびかなえ医薬振興財団助成金、難病医学財団医学奨励助成金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 自己免疫:本来、外来からの異物を認識し排除するための役割を持つ免疫が、自分自身の細胞や組織に対してまで過剰に反応し攻撃を加えてしまうこと。
- 注2. 自己抗体:自己のタンパク質に対する抗体。
- 注3. 自己抗原:自己抗体が認識する自己のタンパク質。
- 注4. SARF (serological identification system for autoantigens using a retroviral vector and flow cytometry):血管内皮細胞のタンパク質を強制的に発現させた哺乳

類由来の細胞株に、患者由来の抗体を反応させ、蛍光色素で標識、細胞分取装置を用いて患者由来の抗体に結合する細胞を選択した後、どのようなタンパク質が産生されているか解析することで、患者由来抗体に対する抗原を同定する方法。

- 注5. プロテイン C 受容体 EPCR : 血液凝固や血管炎症に重要な役割を果たしている活性化プロテイン C の受容体。
- 注6. スカベンジャー受容体 SR-BI:HDL コレステロールの受容体でコレステロールの輸送に関わるほか、血管炎症にも関わっている。
- 注7. Th17 細胞: 免疫細胞 (リンパ球) の一種であり、自己免疫疾患の発症に関わると考えられている。

たかやす 高安動脈炎

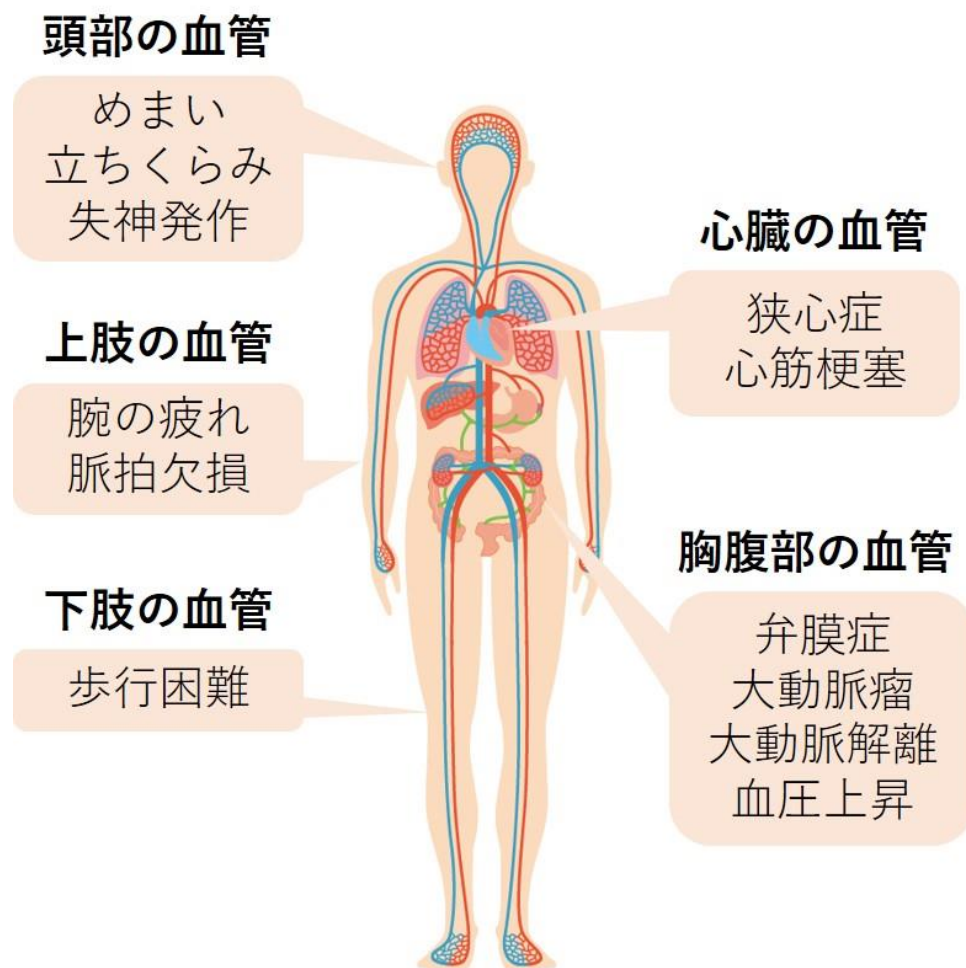


図 1. 高安動脈炎の血管炎の部位による症状の違い

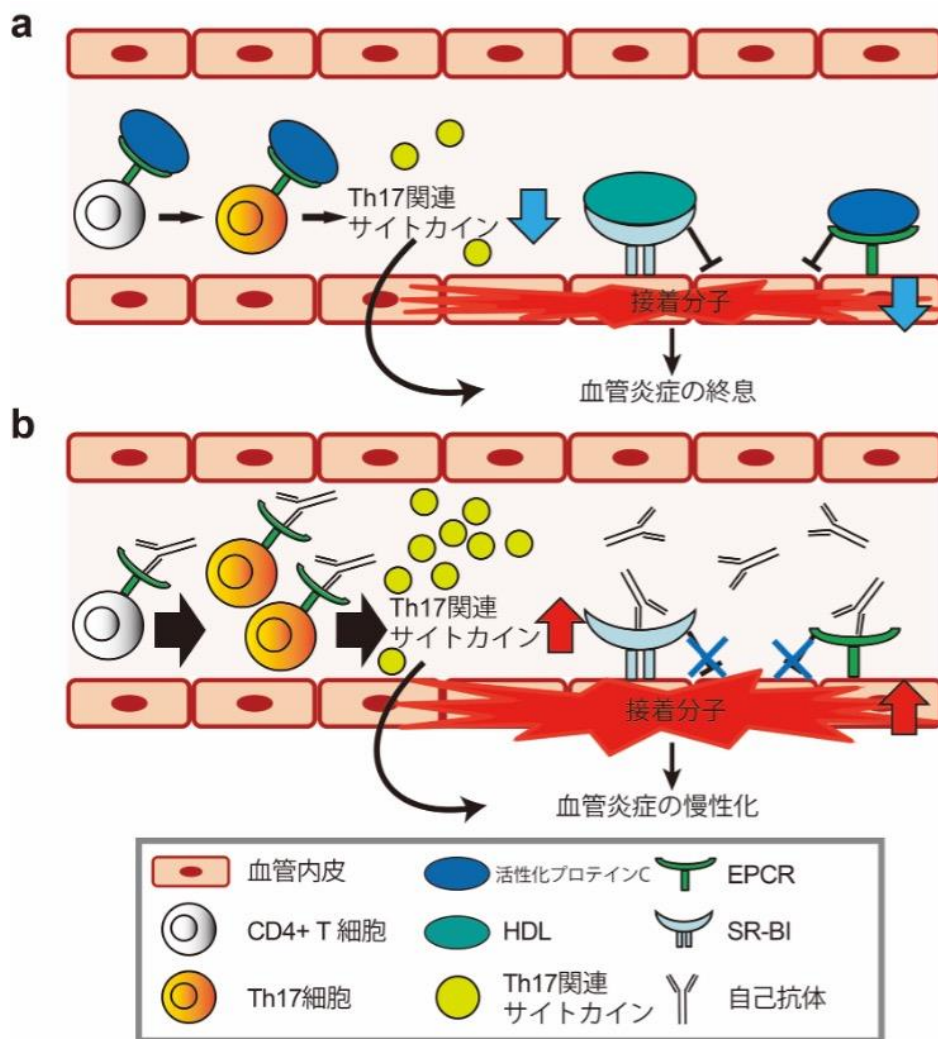


図 2. 高安動脈炎における自己抗体の病的意義のモデル

- 通常の状態: EPCR の結合因子である活性化プロテイン C、および、SR-BI の結合因子である HDL コレステロールは、いずれも血管内皮細胞の活性化(接着分子の発現など)を抑制する。活性化プロテイン C はまた、CD4 + T 細胞の Th17 細胞への分化を抑制し、炎症を誘導する因子(Th17 関連サイトカイン)の産生を阻害する。これらの仕組みによって血管の炎症が収まる。
- 高安動脈炎の状態: EPCR または SR-BI に対する自己抗体は、結合因子の受容体への結合を阻害し、内皮細胞の活性化を維持する。さらに、EPCR に対する抗体は活性化プロテイン C による Th17 分化の抑制を阻害し、Th17 を介した免疫応答を増幅する。これらにより、高安動脈炎における自己抗体は、血管壁で活性化された免疫反応の終息を阻害し、慢性血管炎症を引き起こす。

【論文題目】

Title: Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis

Authors: Tomoyuki Mutoh, Tsuyoshi Shirai, Tomonori Ishii, Yuko Shirota, Fumiyoshi Fujishima, Fumiaki Takahashi, Yoichi Kakuta, Yoshitake Kanazawa, Atsushi Masamune, Yoshikatu Saiki, Hideo Harigae, and Hiroshi Fujii

論文題目: 血管内皮細胞活性化を制御する高安動脈炎の主要自己抗原 2 種の同定

著者名: 武藤智之、白井剛志、石井智徳、城田祐子、藤島史喜、高橋史朗、角田洋一、金澤義丈、正宗淳、齋木佳克、張替秀郎、藤井博司

掲載誌名: Nature Communications

DOI: 10.1038/s41467-020-15088-0