

米国リウマチ学会(ACR2015)

公益財団法人日本リウマチ財団国際学会派遣医師報告書

於 2015 年 11 月 6 日～ 11 日 米国 サンフランシスコ

荻田 祐司

京都府立医科大学大学院医学研究科 免疫内科学

この度は、ACR の年次集会でポスター発表を行った。発表内容は、当科で行った臨床試験 MIYAKO study (両手 MRI を用いたアバタセプトの関節リウマチに対する有効性評価) の結果を解析したものだ。MRI は関節リウマチの炎症 (滑膜炎、骨炎) を視覚化し、さらに骨びらんを高い感度で検出する能力を持つことから、近年関節リウマチの診断や治療評価に多く使われるようになった。今回、T 細胞活性化阻害というユニークな作用機序をもつアバタセプトを用いてその有効性を MRI で評価を行った。アバタセプトによる 12 ヶ月間の治療によって、滑膜炎と骨炎を著しく改善し、骨びらんは悪化しないという結果を得ることができた。さらに 13% の患者で骨びらんの修復も認められた。また、今回の MIYAKO study では、片手 MRI を用いていた過去の生物学的製剤の薬効評価試験とは異なり、両手 MRI を評価に用いたことが特徴だった。サブ解析で、両手の滑膜炎スコア、骨炎スコアは SDAI と有意に関連していることが判明した。片手の滑膜炎スコア、骨炎スコアも一部で SDAI との相関がみられたが、両手によるスコアの方がより相関が高い傾向にあった。実際、両手 MRI の MIP (maximum intensity projection) 画像は、両手の滑膜炎を直観的に把握することができ日常診療に非常に役立つ。このことから、両手 MRI は RA の疾患活動性を把握するのに非常に優れた画像モダリティと言える。

今回の ACR は自身初めての国際学会での発表で多少の緊張もあったが、海外のドクターからも質問をいただくなど大変貴重な経験となった。また、リウマチ学最高峰の学会に参加し、世界中の医師、研究者と共に学ぶ機会を得たことも大きな財産となった。今後は今回の学会で得た知識やモチベーションを糧にして研究、臨床に邁進していきたいと思う。

細野 祐司

京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科

この度私は、「The clinical features of recurrence among anti-Melanoma differentiation-associated gene 5 antibody positive interstitial lung disease patients.」の演題について発表した。皮膚筋炎 (DM)、多発性筋炎 (PM) は厚生労働省によって特定疾患に指定されている膠原病で、高頻度に間質性肺炎 (ILD) を合併する。特に筋症状を伴わない、もしくは乏しい皮膚筋炎 (ADM) 症例では特に抗 MDA5 抗体陽性症例で高頻度に急性進行性間質性肺炎を合併し、治療抵抗性を示し致命的な転帰をたどることも少なくない。

シクロフォスファミドを中心として副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤を用いた強力な治療により生命予後は改善してきたが、急性期を乗り越えた患者さんに対して予後予測を行い、どのような治療を行うべきかについてはいまだ明瞭ではない。そこで今回は京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科で精査加療を行った抗 MDA5 抗体陽性 CADM-ILD 症例について再燃の頻度や再燃症例群の特徴について解析を行った。その結果、ILD の再燃を認めた群では非再燃群と比較して治療開始前のリンパ球数が低く、シクロフォスファミド総投与量が少ないことが明らかになった。

抗 MDA5 抗体が欧米でも非常に関心が高く、従来考えられている以上に高頻度に ILD 合併症例を認めることや、治療方針について一定の基準がなく寛解後の維持療法についても不明確であることから、今回の発表では特に初期治療や外来における維持療法について質問が集中した。また、PM/DM 症例で高頻度に検出される筋炎特異的自己抗体の頻度の地域による差異についても質問があり、人種間での病態や治療反応性の差異が認められる可能性についても議論となった。

今回の学会参加による成果として、本発表内容および学会場での議論を踏まえて論文化して投稿を予定している。また、今後臨床的側面から基礎研究への発展へとつながることが出来ればと考えている。

向井 知之

川崎医科大学 リウマチ・膠原病学

今回は、「Tankyrase regulates osteoclastogenesis via SH3BP2 expression」という演題でポスター発表を行った。

以前に我々はアダプター蛋白 SH3BP2 が破骨細胞分化や関節炎の病態に関与し、その発現量の増加および低下はそれぞれ炎症性骨破壊を促進 / 抑制することを報告してきた。それら一連の研究で、SH3BP2 が関節炎などの炎症性骨破壊の治療ターゲットになり得ることを示してきた。最近、SH3BP2 蛋白が poly (ADP-ribose) polymerase である Tankyrase により分解されることが報告された。Tankyrase の破骨細胞における役割は十分に明らかにされておらず、本研究は Tankyrase の破骨細胞分化における役割について Tankyrase 阻害剤を用いて検討した。

解析の結果、Tankyrase 阻害剤 (IWR-1, XAV939) はマウス初代骨髄由来マクロファージおよび前破骨細胞株 RAW264.7 細胞において、RANKL および TNF 誘導性の破骨細胞分化・活性化を著明に亢進した。その機序としては、細胞内の SH3BP2 蛋白の増加と、NFATc1 の核移行の亢進が確認され、過去の我々の既報と合わせ、SH3BP2 が仲介する細胞内シグナル活性化による破骨細胞分化亢進機序が示唆された。Tankyrase 阻害剤はその Axin 蛋白調節作用から以前より Wnt 阻害剤として知られている。今回 Tankyrase 阻害剤と Wnt 阻害剤を比較検討したところ、Wnt 阻害剤では破骨細胞分化促進作用は確認できず、Tankyrase 阻害剤による SH3BP2 発現量増加が破骨細胞分化に関与することが示唆された。

ポスター会場では多くの骨・関節炎研究者と意見を交わすことができた。そこでは、どのように Tankyrase をターゲットに治療応用をしていくのか、という点に多くの質問が集まった。Tankyrase の活性をどう調節するのか、実際に Tankyrase の活性をあげるとどうなるのか、等。それらは現在取り組んでいる実験課題であり、今後の研究で明らかにしていきたい。関節リウマチなどの骨・関節疾患に対し Tankyrase/SH3BP2 をターゲットとした治療応用ができるよう、引き続き研究を進めていきたい。

(編集部によって一部改変)