Investigation of changes in subpopulations of SLE-related cells after loading belimumab and relationship with clinical characteristics

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2021-03-20
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 西, 卓也
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002559

（所定様式⑤）

論　文　内　容　の　要　約

順天堂大学	博士（医学）	氏名	西　卓也
論文題名	Investigation of changes in subpopulations of SLE-related cells after loading belimumab and relationship with clinical characteristics ベリムマブ投与後のSLE関連細胞分画の変動と臨床的特徴との関連性についての検証		

論文内容の要約（1,000字～1,500字）

【目的】ベリムマブは全身性エリテマトーデス(SLE)に対する完全ヒト型抗B cell activating factor (BAFF)モノクローナル抗体製剤であり、BAFFに特異的に結合する事で自己反応性B細胞の生存を阻害し、SLE患者の臨床効果の改善、再燃抑制等を目的に使用されている。しかしベリムマブの使用にあたっては臨床的背景に応じた適切な投与基準はなく、治療抵抗例も報告されることから、SLE患者に対するより正確な効果の評価が必要である。そこで今回、我々はSLEの標準治療後に加えベリムマブを導入した当院の患者に対し、導入前後での末梢血中の疾患関連細胞について表面抗原染色を行い、FACS解析によりベリムマブ導入前後での末梢血中の疾患関連細胞に着目し、その変化と臨床症状との関連性を調べた。

【方法】当院で標準治療に加えベリムマブ導入を必要と判断したSLE患者約20名に対し、ベリムマブ投与開始前、1、3、6、12ヶ月後に血液を採取し、末梢血単核球 (PBMC)を分離した。
これらのPBMCは、各種抗体で染色しFACSで解析した。具体的にはSLEに関連するB細胞、T細胞分画の変化を解析した。また、サンプリング同時期の各患者の病態に関連する臨床所見を集計し、得られた細胞分画の変化との相関性について統計解析した。

【結果】ベリムマブ投与後に得られたPBMCにおいてB細胞比率、Herpesvirus entry mediator (HVEM)陽性ナイーブB細胞、B and T lymphocyte attenuator (BTLA)陽性ナイーブB細胞、IgM陰性細胞分画及びメモリーB細胞におけるHVEMの発現はベリムマブ投与12ヶ月以内に減少した。さらに、HVEM陽性メモリーB細胞、BTLA陰性ナイーブB細胞、BTLA陽性メモリーB細胞、形質芽球、形質細胞分画はベリムマブ投与12ヶ月以内に増加した。SLE患者のベリムマブ投与後の臨床所見については、血清C3及びC4値が(ベリムマブ投与)6ヶ月後の時点で上昇を認めた一方、抗DNA抗体価、血清IgG、IgA、IgM値、尿蛋白量及びSLEDAI-2K、ステロイド投与量は低下あるいは減少した。これらの細胞分画と臨床所見の相関性について解析したところ、血清C4値とHVEM陽性メモリーB細胞、BTLA陽性メモリーB細胞分画の間、また抗DNA抗体価とBTLA陰性ナイーブB細胞分画の間に正の相関関係があった。一方で、血清C4値とBTLA陰性ナイーブB細胞分画の間、またSLEDAI-2KとHVEM陽性ナイーブB細胞分画の間に負の相関関係があった。

【考察】上記の結果よりベリムマブは標準治療後のSLE患者に対しても、疾患活動性の有意な改善効果を認め、追加療法として有益である事が示された。またベリムマブによるBAFFの阻害によって既知のB細胞の生存や増殖を阻害するだけでなく、臨床所見と相関する特定の細胞分画の変動に関与する事を明らかにした。特に、T及びB細胞内シグナル活性化の抑制に関与するHVEMやBTLAの発現やそのシグナル伝達に何らかの機序で影響を与え、疾患の改善に寄与する事が示唆された。今後同機序について検証を行い、SLEにおけるベリムマブ治療の位置づけを評価していく予定である。