

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2483 号

Circulating CD69-positive MAIT cells, neutrophils, and serum periostin as a novel predictive biomarker for mepolizumab therapy in patients with severe asthma

重症喘息患者におけるメポリズマブ治療効果を予測する新規バイオマーカーとしての末梢血中 CD69 陽性 MAIT 細胞、好中球、血清ペリオスチン値の可能性

笹野 仁史 (ささの ひとし)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

重症好酸球性喘息において、インターロイキン-5 に対する抗体であるメポリズマブ治療により、喘息増悪が抑制され症状が改善されるが、治療による免疫担当細胞の変化や、効果を予測するバイオマーカーは確立していない。そこで、本研究は重症喘息患者 27 名を対象とし、末梢血リンパ球分画の変化を解析し、有効例と非有効例を比較した。

メポリズマブ治療により、CD69 陽性 (CD69<sup>+</sup>) 1 型自然リンパ球 (ILC1)、3 型自然リンパ球 (ILC3)、ナチュラルキラー (NK) 細胞、mucosal associated invariant T (MAIT) 細胞分画が有意に低下し (CD69<sup>+</sup> ILC1; 投与前 10.4±4.0%, 投与後 6.9±3.7% (p=0.001), CD69<sup>+</sup> ILC3; 投与前 13.0±5.3%, 投与後 10.2±6.4% (p=0.047), CD69<sup>+</sup> NK 細胞; 投与前 13.3±9.5%, 投与後 10.8±9.1% (p=0.001), CD69<sup>+</sup> MAIT 細胞; 投与前 30.3±12.3%, 投与後 24.7±12.1% (p=0.014))、免疫担当細胞が変化する可能性を示した。また、有効例 (12 名)、非有効例 (15 名) の比較により、CD69<sup>+</sup> MAIT 細胞 (有効例:25.6±13.1%, 非有効例:38.0±12.3%, p=0.005)、好中球 (有効例:3431.0±1002.0/ $\mu$ L, 非有効例:4462.0±973.9/ $\mu$ L, p=0.012)、血清ペリオスチン値 (有効例:124.4±44.8ng/mL, 非有効例:93.3±43.9ng/mL, p=0.031) が、有効例を予測するバイオマーカーとなりうることを示唆された。さらに、MAIT 細胞は気道炎症を抑制することを卵白アルブミン誘発喘息モデルマウスで明らかにした。

最後に、ペリオスチンと CD69<sup>+</sup> MAIT 細胞、好中球との比は単独よりも有用なバイオマーカーとなる可能性が示された。

本研究は、メポリズマブ治療により末梢血 CD69<sup>+</sup> ILC1、ILC3、NK 細胞、MAIT 細胞が減少し、CD69<sup>+</sup> MAIT 細胞、好中球、ペリオスチン、およびペリオスチン/ CD69<sup>+</sup> MAIT 細胞または好中球の比が新規効果予測バイオマーカーとなる可能性を示した初めての研究である。