

細胞死を標的とした抗好中球細胞質抗体関連血管炎の新規治療開発

楠 加奈子 [北海道大学大学院医学研究院/助教]

背景・目的

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV) は重篤な腎/肺障害を呈する難治性の自己免疫疾患であり、既存の免疫抑制療法で制御されない血管壊死に直接アプローチする特異的創薬が必要である。本研究では炎症促進的細胞死の制御分子であるガスダーミンD (GSDMD) をターゲットとした新規治療開発を目指す。

研究の成果

好中球実験では、AAV患者のIgGが健常者IgGと比較して好中球死を誘導し、これはGSDMD阻害薬であるジスルフィラムにより抑制された。死細胞マーカーであるSYTOX Green陽性率と細胞膜破綻マーカーのLDH放出は、ジスルフィラム処置で減少した。ただし、IL-1 β の放出増加は見ら

れず、パイロトーシス以外の細胞死経路におけるGSDMDの関与の可能性が示唆された。

マウスモデルでは、ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 欠損マウスで作製したanti-MPO-IgGを野生型マウスに投与し、リポポリサッカライド (LPS) で刺激した。その結果、腎機能障害は軽度であったが、末梢血の好中球減少と腎臓への好中球集積が確認された。ただし、LPS投与により全群で好中球の増殖・成熟が抑制され、この実験系での好中球評価には課題がみられた。

将来展望

AAV-IgGが誘導する好中球死でのGSDMDの関与を、ジスルフィラム処置したヒト好中球や遺伝子欠損マウス由来の好中球を用いて、形態学的に評価する。また、LPSを用いないAAVモデルとして、Rag2欠損マウスへのanti-MPO-IgG産生脾細胞移入モデルを確立し解析する予定である。

本研究により、AAVの臓器障害に直接アプローチする新たな創薬に繋がる可能性があり、自己抗体の産生抑制を目的とした既存の免疫抑制療法と併用することで、難治病態の効果的な制御が期待される。

