

氏 名	増田 裕一
(ふりがな)	(ますだ ゆういち)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第56号
学位審査年月日	令和5年1月18日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Association between serum biomarkers and peripheral neuropathy in microscopic polyangiitis (顕微鏡的多発血管炎における末梢神経障害と関連するバイオマーカーの探索)
論文審査委員	(主) 教授 高井 真司 教授 森 龍彦 教授 藤阪 保仁

### 学位論文内容の要旨

#### 《目的》

顕微鏡的多発血管炎(以下MPA)は抗好中球細胞質抗体(以下ANCA)関連血管炎の1病型で、肺、腎、神経などの全身臓器の小型血管に壊死性血管炎をきたす。末梢神経障害はMPAにしばしば見られる合併症で、治療開始の遅れが後遺症につながるため、免疫抑制療法による早期治療介入を要する。MPAにおける末梢神経障害の病態は十分に解明されておらず、また診断に有用なバイオマーカーも特定されていない。今回、申請者はMPA患者の治療前血清を用いてバイオマーカーを網羅的に測定し、末梢神経障害の有無による病態の違いと、診断・重症度判定に有用な候補を探索した。

## 《対 象》

2011年9月から2019年4月に大阪医科薬科大学病院で新規にMPAと診断され、神経伝導検査が施行された連続37症例を対象とした。比較対象として、神経伝導検査が施行された他非炎症性神経疾患(以下ONDs)患者連続12症例を設定した。MPAはチャペルヒルの基準を用いて分類した。ONDs患者の内訳は、脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を含む)8例、パーキンソン病1例、レヴィ小体型認知症1例、大脳皮質基底核変性症1例、ミオクローヌス1例であった。

## 《方 法》

患者背景、血液検査所見を診療録より抽出し、MPAの重症度と予後の指標としてバーミンガム血管炎活動性スコア(以下BVAS)等を算出した。運動神経障害と感覚神経障害の重症度を評価するために、神経伝導検査における複合筋活動電位(以下CMAP)と感覚神経活動電位(以下SNAP)の振幅を測定した。治療前血清を用いて、フローサイトメーターによるタンパクの多項目同時定量解析と酵素免疫測定法により14種類のバイオマーカーの濃度測定を行った。

## 《結 果》

MPA患者37例のうち、26例(70.3%)に運動神経障害を、27例(73.0%)に感覚神経障害を認めた。MPA患者群ではONDs患者群と比較して、運動神経障害の有病率や炎症性サイトカインなどの多くのバイオマーカーが有意に高かった。運動神経障害合併MPA患者群(n=26)では、運動神経障害非合併MPA患者群(n=11)と比較して、高齢である傾向があり( $p=0.081$ )、血清C反応性蛋白(以下CRP)値、総バーミンガム血管炎活動性スコア、血清インターロイキン(以下IL)-6値、血清メタロプロテイナーゼ組織阻害因子-1(以下TIMP-1)値が有意に高値であった(それぞれ $p=0.016$ 、 $0.021$ 、 $0.039$ 、 $0.0047$ )。血清マトリックスメタロプロテイナーゼ-9(以下MMP-9)値も高値である傾向を認めた( $p=0.056$ )。年齢、血清CRP値、糖尿病の有無で調整した多変量解析では、血清TIMP-1高値

は MPA における運動神経障害の合併と独立して有意に関連していた ( $p = 0.021$ )。更に、血清 TIMP-1 値は CMAP の振幅と負の相関を認めており(正中神経[左/右]; [ $p = 0.02 / 0.06$ ]、尺骨神経[左/右]; [ $p = 0.038 / 0.06$ ]、脛骨神経[左/右]; [ $p = 0.01 / 0.013$ ]、腓骨神経[左/右]; [ $p = 0.0039 / 0.049$ ])、運動神経における軸索障害の重症度と関連している可能性が示唆された。

#### 《考 察》

血清 TIMP-1 値は寛解例と比較し、高疾患活動性の ANCA 関連血管炎患者で高値であることが報告されている。今回、我々は運動神経障害合併 MPA 患者では、運動神経障害非合併 MPA 患者と比較して血清 TIMP-1 値が有意に高く、血清 MMP-9 値が高い傾向があることを明らかにした。更に、血清 TIMP-1 値が MPA 患者の運動神経障害の重症度と相関することも示した。

TIMP-1 は MMP-9 を選択的に阻害し、MMP-9 の活性化と機能を調節する。MMP-9 は障害された末梢神経において血液神経関門の分解を促進し、マクロファージの神経浸潤を促すことが報告されている。また、神経浸潤したマクロファージから産生される腫瘍壊死因子 (TNF)- $\alpha$  などの炎症性サイトカインがシュワン細胞などからの TIMP-1 産生を誘導することが報告されている。本研究では、運動神経障害合併 MPA 患者では、運動神経障害非合併群と比較して血清 TIMP-1 値が有意に高く、さらに血清 MMP-9 値が高い傾向があったことから、TIMP-1 / MMP-9 軸が MPA における運動神経障害の病態に関与している可能性が示唆された。

#### 《結 論》

血清 TIMP-1 値は MPA における運動神経障害の重症度評価に有用である。また、TIMP-1/MMP-9 軸は MPA における運動神経障害の病態に関連している可能性がある。

## 論文審査結果の要旨

末梢神経障害は顕微鏡的多発血管炎（以下 MPA）にしばしば見られる合併症で、治療開始の遅れが後遺症につながるため、免疫抑制療法による早期治療介入を要する。MPA における末梢神経障害の病態は十分に解明されておらず、診断に有用なバイオマーカーも特定されていない。本論文では、MPA 患者の治療前血清を用いてバイオマーカーを網羅的に測定し、末梢神経障害の有無による病態の違いと、診断・重症度判定に有用な候補を探索することを目的とした。

MPA 37 例のうち 26 例に運動神経障害を認めた。運動神経障害合併 MPA 患者群では、運動神経障害非合併 MPA 患者群 (n=11) と比較して、高齢である傾向があり ( $p = 0.081$ )、血清 C 反応性蛋白（以下 CRP）値、血清マトロプロテイナーゼ組織阻害因子-1（以下 TIMP-1）値が有意に高値であった（それぞれ  $p = 0.016$ 、 $0.0047$ ）。血清マトリックスマトロプロテイナーゼ-9（以下 MMP-9）値も高値である傾向を認めた ( $p = 0.056$ )。年齢、血清 CRP 値、糖尿病の有無で調整した多変量解析では、血清 TIMP-1 高値は MPA における運動神経障害の合併と独立して有意に関連していた ( $p = 0.021$ )。更に、血清 TIMP-1 値は神経伝導検査における複合筋活動電位の振幅と負の相関を認めており、運動神経における軸索障害の重症度と関連している可能性が示唆された。血清 TIMP-1 値は MPA における運動神経障害の重症度評価に有用であり、TIMP-1/MMP-9 軸は MPA における運動神経障害の病態に関連している可能性がある。

本論文は、MPA における運動神経障害において、病態や重症度に関連したバイオマーカーを明らかにしたことで、今後の臨床に有用な情報を提供している。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

International Journal of Molecular Sciences 23(21): 13374, 2022 Nov

doi: 10.3390/ijms232113374