



令和 3 年 4 月 1 日
秋 田 大 学

難治性血管炎のメカニズムと 新しいバイオマーカーを発見

米国科学誌「Arthritis & Rheumatology」に研究成果を発表

秋田大学大学院医学系研究科 総合診療・検査診断学講座 大学院生 福地峰世、植木重治 准教授、相模原病院臨床研究センター 上出庸介室長らの研究グループは、難治性血管炎である好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA）の病態の仕組みと新しいバイオマーカーについて明らかにしました。

EGPA は好酸球と呼ばれる特定の白血球が組織に多数集積することが特徴であり、様々な臓器に傷害を及ぼす難治性血管炎です。本研究では EGPA 患者から得られた病理組織において多数の好酸球がエトーシスと呼ばれる特殊な細胞死をきたし、炎症物質を放出していることを初めて明らかにしました。また、エトーシスにより崩壊した好酸球より放出される特殊な蛋白であるガレクチン-10 が EGPA 患者の血液中で高値となり、病気の程度を反映していることが明らかになりました（概念図・【参考】参照）。

この研究により EGPA のメカニズムのさらなる解明と、病態を評価するバイオマーカーとして血清ガレクチン-10 の臨床応用が期待されます。

本研究は、秋田大学、国立相模原病院、南京都病院、京都近衛リハビリテーション病院、ハーバード大学（米国）、ジュイス・デ・フォーラ大学（ブラジル）との共同研究として行われ、2021 年 3 月 22 日に米国科学誌「Arthritis & Rheumatology」のオンライン速報版で公開されました。

Arthritis & Rheumatology online library: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41727>

【参考】

EGPA は気管支喘息などのアレルギー疾患に関連し、体内で好酸球が増加して全身性の血管炎を生じる疾患で、神経、肺、耳、鼻、心筋、皮膚、消化管、腎臓など様々な組織に傷害を及ぼします。しかし、EGPA において好酸球がどのように炎症を起こしているのかについてはよくわかっていませんでした。

本研究では、末梢血から得られた好酸球や、EGPA 患者から得られた病理組織や血液を用いて検討を行いました。ヒト好酸球が、特殊な細胞死であるエトーシス^{注1}をきたすと、核の中にあるヒストン^{注2}のシトルリン化と呼ばれる変化によって網状のクロマチン^{注3}線維が生じるとともに、細胞が崩壊して顆粒蛋白^{注4}やガレクチン-10^{注5}を放出することがわかりました。

また、EGPA 患者から採取された組織を免疫染色や電子顕微鏡によって詳細に検討することで、実際に好酸球が体内でエトーシスをおこしていることを確認しました。さらに、EGPA 患者の血液中のガレクチン-10 を測定すると、血液中の好酸球にあまり影響を受けずに、病気の程度に比例して高値となることがわかりました。

これらのことから、EGPA 患者の体内では好酸球が活性化してエトーシスをきたし、細胞内物質を放出して炎症を形成するという新たなメカニズムが示唆されました。また、ガレクチン-10 が好酸球性炎症を反映する新しいバイオマーカーとなることが示されました。

本研究により、類縁のアレルギー疾患や炎症疾患のメカニズムがさらに明らかになることや、新たな検査としての臨床応用が期待されます。

注1 エトースス：刺激を受けることにより速やかに細胞が崩壊する特殊な細胞死の一種。

注2 ヒストン：染色体を構成する蛋白であり、ヒストンにDNAが巻き付くことでDNAを核内に収納する役割がある。

注3 クロマチン：DNAはヒストンに巻き付いてヌクレオソームという構造物を形成している。このヌクレオソームはさらに凝集し線維状のクロマチン構造を形成する。エトーススでは網状のクロマチン線維を細胞外に放出する。網状のクロマチン線維は周囲の細胞などに障害性を有することが知られている。

注4 顆粒蛋白：好酸球は一つの細胞あたり約200個の顆粒を有しており、その中に含まれる顆粒蛋白は強い傷害作用を有している。

注5 ガレクチン-10：好酸球の主要蛋白であり、好酸球が特徴的に多く含んでいることがわかっている。

秋田大学の研究者

総合診療・検査診断学講座
耳鼻咽喉科
バイオサイエンスセンター

福地峰世 植木重治 宮部結 今野泰典 廣川誠
山田武千代
小代田宗一

秋田大学以外の共同研究者

国立相模原病院
南京都病院
京都近衛リハビリテーション病院
ハーバード大学
ジュイス・デ・フォーラ大学

上出庸介 谷口正実（現 湘南鎌倉総合病院）
竹内啓喜
岡伸幸
Peter F Weller
Rossana CN Melo

【本研究に関するお問い合わせ】

秋田大学大学院医学系研究科 総合診療・検査診断学講座
植木 重治

TEL：018-884-6209

Email: shigeh@hos.akita-u.ac.jp

【資料に関するお問い合わせ】

秋田大学医学系研究科・医学部総務課
佐藤 巧

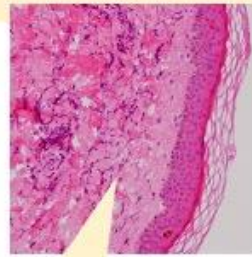
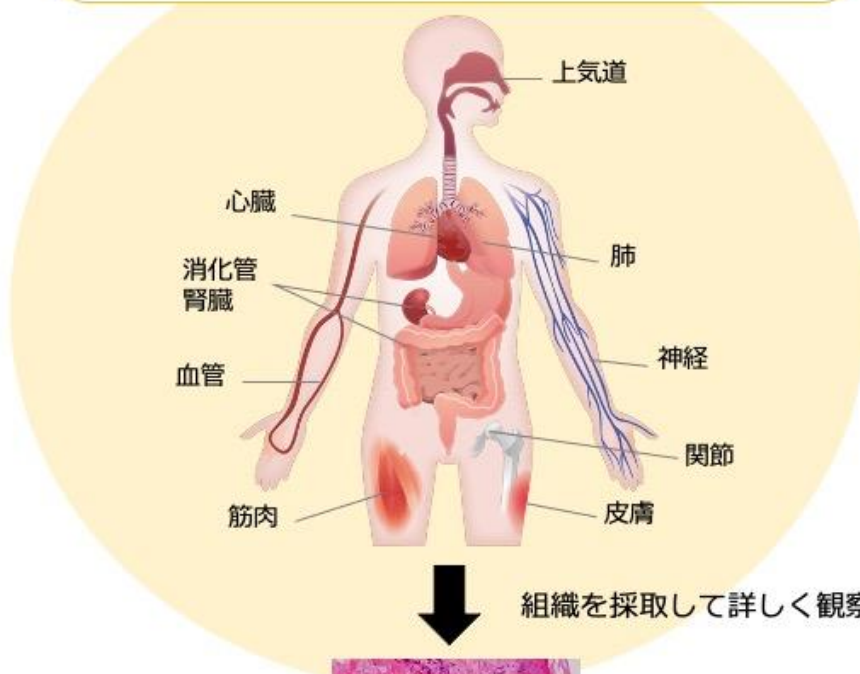
TEL：018-884-6006／FAX：018-884-8619

Email: takumi@jimu.akita-u.ac.jp

概念図

EGPA（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）

血液や臓器での好酸球増加を特徴とし、
様々な器官に障害がおきる難治性の血管炎



細胞の反応の観察

