

難治性疾患克服研究の対象となっている121疾患について

主任研究者：山本 一彦

疾患名：全身性エリテマトーデス(SLE)

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について(特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。)

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 5~7 年度 (宮坂信之)	SLE の発症と主要組織適合抗原(MHC) の関係を明らかにすることが出来た。	
2	平成 8~16 年度 (宮坂信之、 小池隆夫)	MHC 以外の SLE 疾患感受性遺伝子の研究が飛躍的に進展した。	
3	平成 8~16 年度 (宮坂信之、 小池隆夫)	SLE のモデル動物での研究から、レトロウイルスと SLE 発症の関係が明らかになった。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 5~16 年度 (宮坂信之、 小池隆夫)	T 細胞や B 細胞機能異常を中心に多彩な免疫異常が SLE の発症に関与していることが明らかになった。	
2	平成 8~16 年度 (宮坂信之、 小池隆夫)	アポトーシスの異常と SLE 発症の関係が、分子レベルで解明されてきた。	
3	平成 5~15 年度 (宮坂信之、 小池隆夫)	SLE の難治性病態形成に関与している自己抗体を同定・解析した。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1		発症を予防する治療法は存在しない。	
2			
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 5～7 年度 (宮坂信之)	エンドキサンパルス療法(特に腎症、中枢神経症状に対する)の有効性が確認された。	
2	平成 15、16 年度 (小池隆夫)	抗 CD20 抗体の難治性 SLE に対する効果が明らかになりつつある。	
3	平成 14～16 年度 (小池隆夫)	抗 IL-6 レセプター抗体が SLE の腎症に有効である可能性が明らかになってきた。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 14～16 年度 (小池隆夫)	造血幹細胞移植が本症を完治させうる可能性がある。	
2	平成 14～16 年度 (小池隆夫)	ヘルパー T 細胞を主に、免疫バランスを是正することによる SLE 治療の可能性がモデル動物レベルで実証されつつある。	

3	平成 14～16 年度 (小池隆夫)	免疫系の副シグナルの調節による SLE 治療の可能性 がモデル動物レベルで実証されつつある。	
---	-----------------------	---	--

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1959～ 1990年代	多くのSLE発症動物モデルが開発されてきた。	(1)
2	1980年代	紫外線、性ホルモン、ある種の薬剤等に代表される環境因子とSLE発症の関係が明らかになってきた。	(2)
3	1990年代 後半	MHCを含むSLE疾患感受性遺伝子の存在が明らかにされてきた。	(3)

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1950年代から 現在まで	抗DNA抗体に代表される、SLEの病態形成に関与する数多くの自己抗体の存在が明らかにされた。	(4)
2	1980年代から 現在まで	T細胞やB細胞等、免疫担当細胞の機能異常が数多く解明された。	(5,)
3	2003	インターフェロンとSLE発症の関係が注目されてきた。	(6)

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1		発症を予防する治療法は依然として存在しない。	
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1976	副腎皮質ステロイド大量療法（パルス療法）の有効性が明らかにされた。	(7)
2	1986	SLE の腎症や中枢神経病変に対するサイクロホスファミド間歇大量療法の有用性が明らかになった。	(8)
3	1995～ 2001	DHEA、MMF、抗 CD20 抗体投与の有効性が示されてきた。	(9-11)

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1	1990 年代 後半	造血幹細胞移植が本症を治癒に導く可能性があることが実証されつつある。	(12)
2	2000 年代	免疫副刺激シグナルを調節することにより、本症を治癒に導く可能性があることが実証されつつある。	(13)
3	1995	抗 DNA 抗体を中心に B 細胞の免疫寛容の人為的誘導が可能になりつつある。	(14)

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	SLE 疾患感受性遺伝子解析の継続	あり	コホートの拡大および分子生物学的解析の継続
2	環境要因の解析	あり	大規模な疫学調査
3	ウイルス感染と SLE 発症の解析	やや困難	大規模な疫学調査および分子生物学的基礎研究

(2) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	自己抗体の病原性の解析。	あり	分子生物学的・免疫学的基礎研究の継続
2	T細胞・B細胞等免疫担当細胞の機能異常の解析。	あり	分子生物学的・免疫学的基礎研究の継続
3	難治性病態発症機序の解明	やや困難	大規模な疫学調査および分子生物学的基礎研究

(3) 治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	疾患感受性遺伝子解析の展開	あり	コホートの拡大および分子生物学的解析の継続
2	自己抗体産生の特異的制御法の開発	あり	免疫学的な基礎研究の充実
3	免疫担当細胞副シグナルおよびサイトカインの調節・制御	あり	免疫学的な基礎研究の充実

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法(重症化防止のための治療法)の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	海外で使用できて、本邦で使用できない薬剤(サイクロホスファミド大量間歇投与、クロロキン、アザチオプリンの腎炎への投与等)の使用制限の解除。	不明		行政の問題と考えます。
2	抗 CD20 抗体の投与	あり		
3	MMF の使用	なし	海外ではサイクロホスファミド大量間歇投与(IVCY)との比較試験が進行中であるが、本邦ではIVCYの使用そのものがSLE治療に認められていないため、海外と同様の治験デザイン設定が不可能であるため。	行政の問題と考えます。
4	難治性病態に対する治療法の確立。	困難	発生原因が不明であるため。	生物学的基礎研究ならびに遺伝学的研究の集積
5	副シグナルの調節	あり		

文献 (あまりにも膨大な数であるため、代表的、総説的文献を記載しました)

1. Kono DH et al: in “ Systemic Lupus Erythematosus (ed Lahita) ” 2004, p 225
2. Mongey A-B et al: in “ Dubois Lupus Erythematosus (ed Wallace & Hahn) ” 2002, p 33
3. Tsao BP et al: Trends Immunol 2003, 24: 595
4. “ B Cell Biology in Autoimmunity (ed Nemazee) ” 2003 (Karger)
5. Tsokos GC: in “ Systemic Lupus Erythematosus (ed Lahita RG) ” 2004, p 29
6. Bennett et al J Exp Med 2003, 197:711
7. Cathcart ES et al. Lancet 1 1976, 163
8. Austin HA III et al. N Engl J Med 1986, 314:614
9. van Vollenhoven RF et al Arthritis Rheum 1995, 38:1826
10. Chan TM et al. N Engl J Med 2000, 343:1156
11. Anolik JH et al. Arthritis Rheum 2001, 44:S387
12. Brooks PM et al. J Rheumatol 1997, 48:S19
13. van Vollenhoven. in “ Systemic Lupus Erythematosus (ed Lahita) ” 2004, p1295
14. Jones DS et al. J Med Chem 1995, 38:2138