

**重症関節リウマチ(RA)患者の膝関節滑液中の炎症性および
抗炎症性脂質メディエーターは、重症変形性関節症(OA)患者に比較して
活性化が亢進している**

**Activation of inflammation and resolution pathways of lipid mediators in synovial
fluid from patients with severe rheumatoid arthritis compared with severe
osteoarthritis**

佐野有隆^{1), 2)}、豊島翔太^{1), 3), 4)}、三木寿美⁵⁾、武富芳隆⁵⁾、坂本朋美^{1), 3), 4)}、李 賢鎬²⁾、齋藤 修²⁾、村上 誠⁵⁾、岡山吉道^{1), 3), 4)}

Yutaka SANO^{1), 2)}, Shota TOYOSHIMA^{1), 3), 4)}, Yoshimi MIKI⁵⁾, Yoshitaka TAKETOMI⁵⁾,
Tomomi SAKAMOTO-SASAKI^{1), 3), 4)}, Hyunho LEE²⁾, Shu SAITO²⁾, Makoto MURAKAMI⁵⁾,
Yoshimichi OKAYAMA^{1), 3), 4)}

¹⁾日本大学医学部 免疫・アレルギー学プロジェクトチーム、²⁾日本大学医学部 整形外科、³⁾日本大学医学部 医学教育センター、⁴⁾日本大学医学部附属板橋病院 アレルギーセンター、⁵⁾東京大学大学院 医学系研究科附属疾患生命工学センター健康環境医工学教室

[要旨]

変形性関節症(OA)患者と比較すると、関節リウマチ(RA)患者滑液中では、炎症性脂質メディエーターも抗炎症性の脂質メディエーターも高値であった。炎症の増悪が抗炎症性脂質メディエーターも増加させている可能性が示唆された。これら脂質メディエーターの中で 5-HETE、12-HETE、8,9-EET、LXA4、PD1、12-HEPE、4-HDoHE および 17-HdoHE は、RA と OA を区別するバイオマーカーとなることが示唆された。

[背景]

関節リウマチ(RA)は、複数の遺伝的要因に環境因子が加わり自己免疫応答が惹起され、結果として慢性の炎症が複数の滑膜組織に生じ、進行性の破壊性関節炎に至る疾患と考えられている。エイコサノイド経路は、RA の病態において重要な役割を果たしている。RA 患者の滑液中の PGD₂、PGE₂ および LTB₄ は変形性関節症(OA)患者と比較して有意に高いこと、¹⁾ PGE₂ と LTB₄ は炎症の増悪に関与していること^{1) 2)} が報告されている。RA の病態においては、cyclooxygenase (COX) と 5-lipoxygenase (5-LO)の経路の過剰な発現認められ、これらの過剰発現は、methotrexate などの DMARDs、抗 TNF-α 抗体治療や B 細胞除去療法では、抑制できないことが報告されており、^{3) 4)} 亜臨床的な炎症や再発に関与していると示唆されている。また、抗炎症

性脂質メディエーターの関節炎への関与が示唆されるが、DHA や EPA 代謝物に関しては解析がほとんどされてなく、OA 患者と比較した脂質メディエーターの網羅的比較解析はなされていない。

[目的]

RA において、関節液中の脂質メディエーターの量的、質的な変化をリポドミクスの手法を用いて解析し、プロファイルを明らかにすることを目的とした。

[対象及び方法]

(1) 倫理的考慮

生命倫理に関しては、日本大学医学部倫理委員会および臨床研究委員会に研究倫理および臨床研究審査申請書を提出し、当委員会の承認を得ている(RK-160112)。

(2) 対象

人工膝関節置換術時に 18 例の RA 患者の関節滑液と 26 例の OA 患者の関節滑液を採取し、滑液をヒアルロニダーゼで処理した。

(3) リポドミクス

関節液は 20 mM Tris-HCl (pH 7.4)にて 10 倍に希釈した。固相抽出法で酸化脂肪酸を抽出した。4000Q-TRAP quadrupole-linear ion trap hybrid mass spectrometer (AB Sciex) と液体クロマトグラフィー (liquid chromatography [LC]; NexeraX2 system; Shimadzu)を用いて網羅的に酸化脂肪酸を比較解析した。脂質メディエーター量は、multiple reaction monitoring (MRM) transition のピークの下面積から算出した。標準量が入るものは絶対量を算出した。

(4) 統計解析

臨床データの 2 群間の統計学的解析は、Kruskal-wallis test を用いた。相関の評価には、Spearman の順位相関係数を用いた。p 値が 0.05 未満の場合を統計学的に有意な差が認められると判断した。統計学的解析は、GraphPad Prism 7 (MDF, Tokyo, Japan) を使用した。

[結果]

アラキドン酸由来の脂質メディエーターでは、PGF_{2α}、5-HETE、LTB₄、12-HETE および 8,9-EET が、OA 患者よりも RA 患者において有意に高値であった。抗炎症性の脂質メディエーターである AA 由来の脂質メディエーターでは、LXA₄ および LXB₄、DHA 由来の脂質メディエーターでは、PD1、RvD2 および 10-HDoHE 等が、EPA 由来

の脂質メディエーターでは、5-、8-、および 12-HEPEs および LTB₅が OA 患者よりも RA 患者において有意に高値であった。

[考察]

ROC 曲線から特異度、感度を検定したところ 17 の脂質メディエーターが OA 患者よりも RA 患者において有意に高値であった。陽性尤度比が 10 以上を示す脂質メディエーターは、5-HETE、12-HETE、8、9-EET、LXA₄、PD1、12-HEPE、4-HDoHE および 17-HdoHE であった。これらの脂質メディエーターが重症 RA の病態に関与していることが示唆された。OA 患者と比較すると、RA 患者滑液中では、炎症性脂質メディエーターも抗炎症性の脂質メディエーターも高値であった。炎症の増悪が抗炎症性脂質メディエーターも増加させている可能性が示唆された。

[結論]

OA 患者と比較すると、RA 患者滑液中では、炎症性脂質メディエーターも抗炎症性の脂質メディエーターも高値であった。これら脂質メディエーターの中で 5-HETE、12-HETE、8、9-EET、LXA₄、PD1、12-HEPE、4-HDoHE および 17-HdoHE は、RA と OA を区別するバイオマーカーとなることが示唆された。⁵⁾

[参考文献]

- 1) Korotkova M, Jakobsson PJ: Persisting eicosanoid pathways in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10: 229-241.
- 2) Chen M, Lam BK, Kanaoka Y, et al: Neutrophil-derived leukotriene B₄ is required for inflammatory arthritis. *J Exp Med.* 2006; 203: 837–842.
- 3) Korotkova M, Westman M, Gheorghe KR, af Klint E, Trollmo C, Ulfgren AK, Klareskog L, Jakobsson PJ: Effects of antirheumatic treatments on the prostaglandin E₂ biosynthetic pathway. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3439-347.
- 4) Gheorghe KR, Thurlings RM, Westman M, Boumans MJ, Malmström V, Trollmo C, Korotkova M, Jakobsson PJ, Tak PP: Prostaglandin E₂ synthesizing enzymes in rheumatoid arthritis B cells and the effects of B cell depleting therapy on enzyme expression. *PLoS One.* 2011; 6: e16378.
- 5) Sano Y, Toyoshima S, Miki Y, Taketomi Y, Ito M, Lee H, Saito S, Murakami M, Okayama Y: Activation of inflammation and resolution pathways of lipid mediators in synovial fluid from patients with severe rheumatoid arthritis compared with severe osteoarthritis. *Asia Pacific Allergy.* 2020; In press.