

〈2〉全身性エリテマトーデス合併妊娠の病態解明と新規治療法の開発

Nicotinamide alleviates preeclampsia-like features and lupus nephritis in pregnant MRL/lpr mice treated with LPS

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

地域医療支援部門母児医科学分野

大江 佑治

全身性エリテマトーデス(以下 SLE)は妊娠適齢期の女性に好発するが、SLE が妊娠予後を悪化させ、妊娠が SLE を増悪させることが知られており、その病態解明と新規治療法の開発が急務である。そこで本研究では 1) TLR4 シグナルに着目した SLE 合併妊娠モデルマウスの作成と 2) ニコチンアミドの治療効果について検討した。SLE モデルマウス(MRL/lpr)は妊娠しても腎障害や妊娠予後が悪化しないことが報告されている。そこで SLE 及び妊娠高血圧腎症共通の増悪因子である TLR4 シグナルに着目した。膣栓確認後 14.5-17.5 dpc に TLR4 のリガンドである LPS (14.5 dpc: 20 μ g/kg/d, 15.5 dpc-17.5 dpc: 80 μ g/kg/d)を投与し、18.5 dpc にサンプルを回収した。LPS 投与により妊娠 SLE マウスにおいて母体血圧が上昇し、流産率、胎児発育不全、ループス腎炎が増悪した。これらの変化はコントロール妊娠マウス(MRL/+)及び非妊娠 MRL/lpr マウスでは認められなかった。以上より TLR4 活性化が SLE 妊娠の重要な増悪因子である可能性が示唆された。ビタミンB3 誘導体の一つであるニコチンアミドは妊婦に投与可能な薬剤であり、酸化ストレスや内皮障害を改善して妊娠高血圧腎症モデルを改善させることを我々は報告した¹⁾。LPS 投与妊娠 SLE マウスにニコチンアミドを投与したところ、血圧が減少し、胎児発育不全や流産率が改善した。腎臓における炎症性細胞の浸潤、炎症性サイトカインの発現が軽減した。以上よりニコチンアミドは SLE 合併妊娠の妊娠予後、ループス腎炎の悪化を抑制する新規治療薬である可能性が示唆された。

参考文献

1. Feng Li, Tomofumi Fushima, Gen Oyanagi, H. W. Davin Townley-Tilson, Emiko Sato, Hironobu Nakada, Yuji Oe, John R. Hagaman, Jennifer Wilder, Manyu Li, Akiyo Sekimoto, Daisuke Saigusa, Hiroshi Sato, Sadayoshi Ito, J. Charles Jennette, Nobuyo Maeda, S. Ananth Karumanchi, Oliver Smithies and Nobuyuki Takahashi. Nicotinamide benefits both mothers and pups in two contrasting mouse models of preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(47): 13450-13455, 2016