

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：82690

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09543

研究課題名(和文) 多発性筋炎/皮膚筋炎における間質性肺病変の合併に関わる因子の解明

研究課題名(英文) Genetic factors of interstitial lung disease associated with polymyositis and dermatomyositis.

研究代表者

當間 重人 (Tohma, Shigeto)

独立行政法人国立病院機構東京病院(臨床研究部)・臨床研究部・院長

研究者番号：50207528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)は全身性自己免疫疾患であり30-50%にも間質性肺病変(ILD)を合併しPM/DMに伴うILD(PM/DM-ILD)はその生命予後に大きく影響する。これまでに相模原病院では関節リウマチに伴うILDの遺伝要因についての研究を行ってきた。この研究成果で発見された関連遺伝子をもとにして候補遺伝子アプローチをPM/DM-ILDに関して行いPM/DM-ILDの病態を解明することを目的とする。これまでにHLAタイピングを行ったところPM/DMの発症にDRB1*08:03とDPB1*05:01が正の関連を示した。一方PM/DMの発症にDPB1*02:01は負の関連を示した。

研究成果の概要(英文)：Polymyositis and dermatomyositis (PM/DM) are autoimmune diseases and are frequently complicated with interstitial lung disease. PM/DM associated interstitial lung disease (PM/DM-ILD) influenced on the prognosis of the patients. Genetic factors of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease have been analyzed and these genetic factors are investigated in this study. HLA-DRB1*08:03 and DPB1*05:01 were associated with the susceptibility of PM/DM and DPB1*02:01 was protectively associated with PM/DM.

研究分野：医歯薬学

キーワード：病因・病態 多発性筋炎 皮膚筋炎

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 30 年 5 月 1 日現在

機関番号：82710

研究種目：基盤研究 C

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09543

研究課題名（和文）多発性筋炎/皮膚筋炎における間質性肺病変の合併に関わる因子の解明

研究課題名（英文）Genetic factors of interstitial lung disease associated with polymyositis and dermatomyositis.

研究代表者

當間 重人（TOHMA SHIGETO）

独立行政法人国立病院機構（相模原病院臨床研究センター）リウマチ性疾患研究部

部長

研究者番号：50207528

交付決定額

研究成果の概要（和文）：

多発性筋炎/皮膚筋炎（PM/DM）は全身性自己免疫疾患であり、30-50%にも間質性肺病変（ILD）を合併し、PM/DM に伴う ILD（PM/DM-ILD）はその生命予後に大きく影響する。これまでに相模原病院では関節リウマチに伴う ILD の遺伝要因についての研究を行ってきた。この研究成果で発見された関連遺伝子をもとにして候補遺伝子アプローチを、PM/DM-ILD に関して行い、PM/DM-ILD の病態を解明することを目的とする。これまでに HLA タイピングを行ったところ、PM/DM の発症に DRB1*08:03 と DPB1*05:01 が正の関連を示した。一方、PM/DM の発症に DPB1*02:01 は負の関連を示した。

研究成果の概要（英文）：

Polymyositis and dermatomyositis (PM/DM) are autoimmune diseases and are frequently complicated with interstitial lung disease. PM/DM associated interstitial lung disease (PM/DM-ILD) influenced on the prognosis of the patients. Genetic factors of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease have been analyzed and these genetic factors are investigated in this study. HLA-DRB1*08:03 and DPB1*05:01 were associated with the susceptibility of PM/DM and DPB1*02:01 was protectively associated with PM/DM.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 膠原病・アレルギー内科学

キーワード：病因・病態、多発性筋炎、皮膚筋炎

1. 研究開始当初の背景

多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) は骨格筋・皮膚のみならず、肺・関節・心臓などの病変を特徴としている全身性自己免疫疾患であり、多彩な臨床像をとる。PM/DM で見られる肺疾患には、呼吸筋力低下による肺泡低換気、嚥下筋の障害による誤嚥性肺炎、および 30-50%にも合併する間質性肺病変 (ILD) がある。PM/DM の主要死因は、合併症の悪性腫瘍と ILD であることが知られており、PM/DM に伴う ILD (PM/DM-ILD) はその生命予後に大きく影響する。PM/DM-ILD は PM/DM の発症に先行する割合も高く、緩徐に進行することが多いが、急速に進行する場合もある。

PM/DM のなかでも、抗 Jo-1 抗体をはじめとする抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体陽性例ではより高頻度に ILD を伴うことが知られている。臨床的に筋炎兆候を認めない皮膚筋炎 (clinically amyopathic DM : CADM) は抗 CADM140/IFIH1/MDA5 抗体陽性となる頻度が高く、急速に進行する ILD を合併することが多く、これは治療抵抗性で、しばしば致命的である。CADM に急速に進行する ILD を伴った報告は日本に多く、日本人独特な遺伝的素因の存在を示唆している。

PM/DM-ILD は、病理学的に非特異的間質性肺炎 (NSIP) が 80%程度を占めるが、器質化肺炎 (COP)、びまん性肺泡障害 (DAD) や通常型間質性肺炎 (UIP) を伴う場合もあり、COP や NSIP を伴う PM/DM は予後がよく、DAD や UIP を伴う場合は予後が悪い。特発性間質性肺炎の病理分類と予後の関係がだいたい当てはまっている。

膠原病に関わる遺伝的要因は近年明らかになりつつあるが、膠原病に伴う ILD の発症にかかわる遺伝的要因の網羅的解析の報告はない。一方、候補遺伝子アプローチやゲノムワイド関連解析 (GWAS) による弧発性特発性間質性肺炎の疾患感受性遺伝子に関する報告はこれまでに 2、3 報あるのみである (TERT, MUC5B, HLA-DRB1*15:01)。ヒト白血球抗原 (HLA) を除くと、これらの特発性間質性肺炎の疾患感受性遺伝子と、これまでに GWAS によって探索された PM/DM そのものの疾患感受性遺伝子との間には一致している遺伝子さえない。

これまでの候補遺伝子アプローチによる HLA 関連解析の結果から、PM/DM 感受性遺伝子が同定されてきた。ヨーロッパ系の HLA 関連解析の結果では、HLA-DRB1*03 が PM/DM だけでなく、PM/DM-ILD とも関連していた (Arthritis Res Ther. 2006)。中国人では DRB1*07 が DM と関連し、DRB1*04 と DRB1*12 が PM/DM-ILD と関連すると言われている (BMC Dermatol. 2014)。一方、日本人では DRB1*08:03 が PM/DM と関連することが報告されているが、DRB1*04:05 が PM/DM-ILD で増えている傾向を示したものの、統計学的に有意な関連は認められなかった (J Rheumatol. 2004)。

近年、比較的頻度の高い疾患については、疾患感受性遺伝子を網羅的に探索するために、

ゲノム全体に分布する数十万個の SNP を用いた GWAS が行われるようになってきており、DM についても SNP を用いた GWAS による疾患感受性遺伝子の報告がされている。HLA、PLCL1、BLK、CCL21 が DM 感受性遺伝子とされた。これらの DM 感受性遺伝子は PM/DM の病因・病態形成に重要な役割を果たしていると考えられるが、PM/DM-ILD の発症における役割は不明である。

以上のような報告・知見は示されているが、PM/DM における感受性遺伝子解析は不十分であることを踏まえると、PM/DM-ILD 感受性遺伝子の候補遺伝子アプローチによる探索は極めて重要であると同時に、まさに今求められている研究である。

2. 研究の目的

これまで特発性間質性肺炎の疾患感受性遺伝子の報告は 2、3 あるものの、PM/DM はもちろん、膠原病に伴う ILD の感受性遺伝子の報告は少ない。本研究では、候補遺伝子アプローチによる PM/DM-ILD 感受性遺伝子の探索を中心として、PM/DM-ILD の病態を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は相模原病院をはじめとした 25 施設の倫理委員会によって承認されている。これまでに相模原病院で行った関連解析の結果、関節リウマチに伴う ILD は、SNP タイピング結果に基づく GWAS で最小の $P = 4.85 \times 10^{-6}$ を示し、ヒト白血球抗原 (HLA) との関連解析で DRB1*16:02 との関連を示した。このほかにも、 $P < 1 \times 10^{-5}$ の SNP が 4、 $P < 1 \times 10^{-4}$ の SNP が 54 あり、この研究では HLA とこれらの SNP を対象にした候補遺伝子アプローチを、PM/DM-ILD に関して行うことを計画した。

4. 研究成果

相模原病院、横浜医療センター、姫路医療センター、名古屋医療センター、多摩総合医療センター、勤医協中央病院、横浜南共済病院、駒込病院、帝京大学に通院中の PM/DM 患者約 152 例のゲノム DNA 検体の収集をした。このうち 59 例の臨床情報 (PM/DM-ILD の有無についての情報を含む。) は未だに収集中である。

HLA タイピングを行ったところ、PM/DM の発症に DRB1*08:03 と DPB1*05:01 が正の関連を示した。一方、PM/DM の発症に DPB1*02:01 は負の関連を示し、DRB1*04:06 と DRB1*09:01 が負の関連を示す傾向にあった。SNP タイピングと臨床情報収集が遅れており、継続しているところであるため、今後は、得られた臨床情報に基づいた層別解析を行う予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 13 件)

1. Oka S, Higuchi T, Furukawa H, Nakamura

- M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsushashi H, Tohma S, Kawasaki A, Tsuchiya N, Migita K. Association of a Single Nucleotide Polymorphism in TNIP1 with Type 1 Autoimmune Hepatitis in the Japanese Population. *J Hum Genet*. 2018 in press
2. Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A, Nakamura H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Yamashita H, Ario K, Ohta H, Sakai H, Yabuuchi I, Takahashi A, Abe K, Yatsushashi H, Tohma S, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese Type 1 Autoimmune Hepatitis: the predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0187325.
 3. Hashimoto A, Suto S, Horie K, Fukuda H, Nogi S, Iwata K, Tsuno H, Ogihara H, Kawakami M, Komiya A, Furukawa H, Matsui M, Tohma S. Incidence and risk factors for infections requiring hospitalization, including pneumocystis pneumonia, in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:6730812
 4. Iwata K, Oka S, Tsuno H, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Tsuchiya N, Katayama M, Tohma S. Biomarker for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis: anti-glycopeptidolipid core antigen immunoglobulin A antibodies. *Mod Rheumatol*. 2018;28(2):271-275.
 5. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Tsuchiya N, Tohma S, the Rheumatoid Arthritis associated Interstitial Lung Disease Study Consortium. Response to: 'HLA-A 31:01 is not associated with the development of methotrexate pneumonitis in the UK population: results from a genome wide association study.' by Bluett et al. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):e52.
 6. Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, Varga J, Kuwana M, Hudson M, Kawaguchi Y, Matucci-Cerinic M, Ohmura K, Riemekasten G, Kawasaki A, Airo P, Horita T, Oka A, Hachulla E, Yoshifuji H, Caramaschi P, Hunzelmann N, Baron M, Atsumi T, Hassouns P, Torii T, Takahashi M, Tabara Y, Shimizu M, Tochimoto A, Ayuzawa N, Yanagida H, Furukawa H, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Yamamoto T, Goto D, Asano Y, Jinnin M, Endo H, Takahashi H, Takehara K, Sato S, Ihn H, Raychaudhuri S, Liao K, Gregersen P, Tsuchiya N, Riccieri V, Melchers I, Valentini G, Cauvet A, Martinez M, Mimori T, Matsuda F, Allanore Y. Trans-ethnic meta-analysis identifies GSDMA and PRDM1 as susceptibility genes to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1150-1158.
 7. Izumi Y, Akazawa M, Akeda Y, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Matsumura R, Miyamura T, Mori S, Fukui T, Iwanaga N, Jiuchi Y, Kozuru H, Tsutani H, Saisyo K, Sugiyama T, Suenaga Y, Okada Y, Katayama M, Ichikawa K, Furukawa H, Kawakami K, Oishi K, Migita K. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):15.
 8. Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Plasma miRNA Expression Profiles in Rheumatoid Arthritis Associated Interstitial Lung Disease. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):21.
 9. Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsushashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1. *J Hum Genet*. 2017;62(4):481-484.
 10. Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, Sada K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Yamagata K, Sumida T, Miyasaka N, Tohma S, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Protective role of HLA-DRB1*13:02 against microscopic polyangiitis and MPO-ANCA positive vasculitis in a Japanese population: a case-control study. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0154393.
 11. Furukawa H, Oka S, Kawasaki A, Shimada K, Sugii S, Matsushita T, Hashimoto A,

- Komiya A, Fukui N, Kobayashi K, Osada A, Ihata A, Kondo Y, Nagai T, Setoguchi K, Okamoto A, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Kono H, Katayama M, Hirohata S, Sumida T, Migita K, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S, Nagaoka S, Takehara K, Tohma S, Tsuchiya N. Human Leukocyte Antigen and Systemic Sclerosis in Japanese: The Sign of the Four Independent Protective Alleles, DRB1*13:02, DRB1*14:06, DQB1*03:01, and DPB1*02:01. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0154255.
12. Komiya A, Matsui T, Horie K, Fukuda H, Iwata K, Tsuno H, Ogihara H, Ikenaka T, Kawakami M, Furukawa H, Hashimoto A, Hirai K, Tohma S. Neutrophil CD64 is upregulated in RA patients with lymphoma but not in other solid cancers. *Mod Rheumatol*. 2016;26(2):216-23.
13. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Masuo K, Nakajima F, Funano S, Tanaka Y, Komiya A, Fukui N, Sawasaki T, Tadokoro K, Nose M, Tsuchiya N, Tohma S. Autoantibody Profiles in Collagen Disease Patients with Interstitial Lung Disease (ILD): Antibodies to Major Histocompatibility Complex Class I-Related Chain A (MICA) as Markers of ILD. *Biomark Insights*. 2015;10:63-73.
- [学会発表] (計 16 件)
- 岡笑美, 古川宏, 當間重人, 川崎綾, 土屋尚之, 右田清志: 自己免疫性肝炎と TNIP1 遺伝子多型の関連(第 28 回日本リウマチ学会関東支部学術集会 2017 年 12 月 9 日東京)
 - 樋口貴士, 吉村美郁, 岡笑美, 川崎綾, 蕨栄治, 水野聖哉, 小野栄夫, 高橋智, 當間重人, 土屋尚之, 古川宏: 食餌によるメトトレキサート毒性の増強(第 28 回日本リウマチ学会関東支部学術集会 2017 年 12 月 9 日東京)
 - 福井尚志, 田中信帆, 田代俊之, 桂川陽三, 古川宏, 大橋暁, 増田公男, 岩澤三康, 森俊仁, 當間重人: 関節リウマチとの比較による変形性関節症の滑膜病変の成立機序に関する検討(第 28 回日本リウマチ学会関東支部学術集会 2017 年 12 月 9 日東京)
 - 田中信帆, 田代俊之, 桂川陽三, 古川宏, 大橋暁, 増田公男, 岩澤三康, 森俊仁, 當間重人, 福井尚志: 変形性関節症と関節リウマチの滑膜組織における miRNA の発現比較(第 28 回日本リウマチ学会関東支部学術集会 2017 年 12 月 9 日東京)
 - 樋口貴士, 吉村美郁, 岡笑美, 川崎綾, 蕨栄治, 水野聖哉, 小野栄夫, 高橋智, 當間重人, 土屋尚之, 古川宏: 食餌によるメトトレキサート毒性の増強(第 38 回日本臨床薬理学会学術総会 2014 年 12 月 7-9 日横浜)
 - 岡笑美, 古川宏, 當間重人, 川崎綾, 土屋尚之, 右田清志: 自己免疫性肝炎と TNIP1 遺伝子多型の関連(第 71 回国立病院総合医学会 2017 年 11 月 10-11 日高松)
 - 岡笑美, 古川宏, 當間重人, 川崎綾, 土屋尚之, 右田清志: 自己免疫性肝炎と TNIP1 遺伝子多型の関連(第 61 回日本リウマチ学会 2017 年 4 月 20-22 日福岡)
 - 古川宏, 岡笑美, 川崎綾, 島田浩太, 杉井章二, 松下貴史, 橋本篤, 小宮明子, 福井尚志, 小林幸司, 長田侑, 井畑淳, 近藤裕也, 永井立夫, 瀬戸口京吾, 岡本明子, 岡本享, 千葉実行, 末松栄一, 河野肇, 片山雅夫, 廣畑俊成, 住田孝之, 右田清志, 長谷川稔, 藤本学, 佐藤伸一, 長岡章平, 竹原和彦, 當間重人, 土屋尚之: HLA クラス II と強皮症(第 20 回強皮症研究会議 2017 年 1 月 14 日東京)
 - 岡笑美, 古川宏, 島田浩太, 橋本篤, 小宮明子, 土屋尚之, 當間重人: 関節リウマチ関連間質性肺病変における血漿中 miRNA(第 70 回国立病院総合医学会 2016 年 11 月 11-12 日宜野湾)
 - 吉村美郁, 樋口貴士, 岡笑美, 川崎綾, 蕨栄治, 水野聖哉, 小野栄夫, 高橋智, 當間重人, 土屋尚之, 古川宏: HLA-A*31:01 遺伝子導入マウスを用いたメトトレキサート誘導性間質性肺炎モデルの作成と評価(第 44 回日本臨床免疫学会総会 2016 年 9 月 8-10 日東京)
 - 岡笑美, 古川宏, 島田浩太, 橋本篤, 小宮明子, 土屋尚之, 當間重人: 関節リウマチに合併する間質性肺病変と血漿中 miRNA 発現(第 60 回日本リウマチ学会 2016 年 4 月 21-23 日横浜)
 - 古川宏, 岡笑美, 川崎綾, 島田浩太, 杉井章二, 松下貴史, 橋本篤, 小宮明子, 小林幸司, 長田侑, 井畑淳, 永井立夫, 瀬戸口京吾, 岡本明子, 岡本享, 千葉実行, 末松栄一, 河野肇, 片山雅夫, 廣畑俊成, 右田清志, 長谷川稔, 藤本学, 佐藤伸一, 竹原和彦, 長岡章平, 當間重人, 土屋尚之: 抗セントロメア抗体陽性強皮症と HLA-DQB1 との関連(第 60 回日本リウマチ学会 2016 年 4 月 21-23 日横浜)
 - 古川宏, 岡笑美, 島田浩太, 杉井章二, 橋本篤, 小宮明子, 福井尚志, 小林幸司, 長田侑, 井畑淳, 永井立夫, 瀬戸口京吾, 岡本明子, 岡本享, 千葉実行, 末松栄一, 河野肇, 片山雅夫, 廣畑俊成, 右田清志, 長岡章平, 當間重人: HLA-DQB1 アレルと抗セントロメア抗体陽性強皮症(第 60 回日本人類遺伝学会大会 2015 年 10 月 15-17 日東京)
 - 岡笑美, 古川宏, 島田浩太, 杉井章二, 橋

本篤, 小宮明子, 福井尚志, 須田昭子, 角田慎一郎, 伊藤聡, 片山雅夫, 中村正, 税所幸一郎, 佐野統, 右田清志, 長岡章平, 土屋尚之, 當間重人: 関節リウマチに伴う肺病変と HLA との関連(第 69 回国立病院総合医学会 2015 年 10 月 2-3 日札幌)

15. 古川宏, 當間重人: リウマチ性疾患の疾患感受性・薬剤応答性と HLA-新たな知見(第 59 回日本リウマチ学会 2015 年 4 月 23-25 日名古屋)
16. 岡笑美, 古川宏, 島田浩太, 杉井章二, 橋本篤, 小宮明子, 須田昭子, 角田慎一郎, 伊藤聡, 中村正, 税所幸一郎, 佐野統, 右田清志, 長岡章平, 土屋尚之, 當間重人: HLA と関節リウマチに伴う気道病変の関連(第 59 回日本リウマチ学会 2015 年 4 月 23-25 日名古屋)
17. 小宮明子, 松井利浩, 堀江孝一郎, 福田英史, 津野宏隆, 岩田香奈子, 荻原秀樹, 池中達央, 川上美里, 橋本篤, 古川宏, 當間重人: 悪性腫瘍症例における末梢血好中球上 CD64 分子定量の検討: 固形がんと悪性リンパ腫の比較(第 59 回日本リウマチ学会 2015 年 4 月 23-25 日名古屋)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

當間重人 (TOHMA SHIGETO)

独立行政法人国立病院機構東京病院
院長

研究者番号: 50207528

(2) 研究分担者

古川 宏 (FURUKAWA HIROSHI)

筑波大学医学医療系 准教授

研究者番号: 00372293

(3) 連携研究者

なし