

令和 2 年 5 月 8 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09988

研究課題名（和文）多発性筋炎・皮膚筋炎に併発する間質性肺炎の高フェリチン血症のメカニズムの解明

研究課題名（英文）Identification of pathomechanism in rapidly progressive interstitial lung disease associated with myositis

研究代表者

五野 貴久（Gono, Takahisa）

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00418724

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）：急速進行性間質性肺炎を呈する筋炎患者の末梢血中単球・マクロファージ系細胞における病態パスウェイをmiRNA-mRNA統合解析により明らかにすることを目的とした。Ingenuity Pathway Analysisにて、単球・マクロファージ系細胞内で活性化している6つの分子を同定した。また、その上流因子に5つの分子が関与していることを同定した。これらの優位な分子に関連したパスウェイは疾患Xを制御する経路と同一であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究にて、はじめて、疾患の病態に関連している免疫細胞である単球・マクロファージの活性化の仕組みが明らかとなった。そのことで、今後、新しい治療法の開発研究に貢献し得るものと思われる。また、この疾患の治療効果をリアルタイムに判定できる基準が、これまで明確になっていなかったが、本研究で同定した分子を測定することでリアルタイムに治療効果を判定し得る可能性がある。今後、日常診療において新しい治療効果判定の開発とその確立を目指していく。

研究成果の概要（英文）：We aimed to identify molecules and pathways involved in activated CD14+ monocyte/macrophage-lineage cells in patients with rapidly progressive interstitial lung disease associated (RP-ILD) with myositis by using an integrated miRNA-mRNA association analysis and identified molecules related to disease pathways and regulator effect network by Ingenuity Pathway Analysis (IPA) system. Twenty-six significant matched pairs of differentially down-regulated miRNA and up-regulated mRNA were by IPA. We identified 6 relevant genes associated with disease pathways. In the regulator effect network analysis by IPA, 5 predicted upstream regulators were clarified. Disease X was identified as the predicted downstream effect involved with those 6 relevant genes. In conclusion, disease X-associated pathways in monocyte/macrophage-lineage cells is involved in the pathophysiology of RP-ILD.

研究分野：膠原病

キーワード：間質性肺疾患 単球マクロファージ miRNA mRNA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究の対象疾患である多発性筋炎・皮膚筋炎は、自己免疫学的異常により筋肉や皮膚に炎症をきたす膠原病である。本疾患の主要な予後不良因子の一つに、間質性肺病変があげられ、筋炎の患者の約半数(図 1)に併発し、その適切なマネジメントは、患者予後の改善に極めて重要である。なかでも、急速進行性間質性肺炎は、予後不良であり、早期に強力な免疫抑制療法を

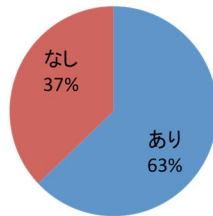


図1. 間質性肺病変併発の割合

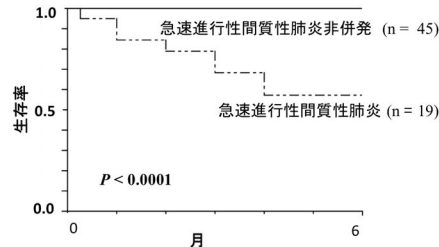


図2. 筋炎に併発した急速進行性間質性肺炎の6カ月生存率

行っても、約 25%～半数の症例では半年以内に死亡している現状がある(図 2)。そのため、筋炎に併発した間質性肺炎の病態をさらに明らかにし、治療成績を向上させる必要がある。

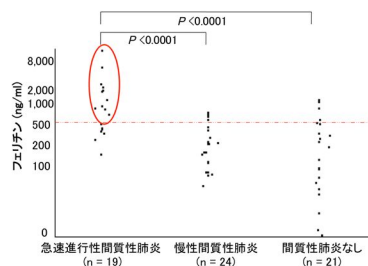


図3. 筋炎に併発した急速進行性間質性肺炎ではフェリチン高値

我々は、急速進行性間質性肺炎では血清フェリチン値が高値であることを発見した(図 3)。フェリチンはマクロファージより主に産生され、フェリチン高値はマクロファージ活性化を示唆する所見と考えられている。そのため、急速進行性間質性肺炎ではマクロファージの活性化が生じている可能性が推察され、その点に着目して、本研究ではマクロファージ活性化のメカニズムを明らかにすることとした。

2. 研究の目的

急速進行性間質性肺炎を呈する筋炎患者の末梢血中単球・マクロファージ系細胞における病態パスウェイを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) マイクロアレイ miRNA-mRNA 統合解析により筋炎に併発した急速進行性間質性肺炎における末梢血中単球・マクロファージ系細胞における活性化した病態パスウェイを同定。

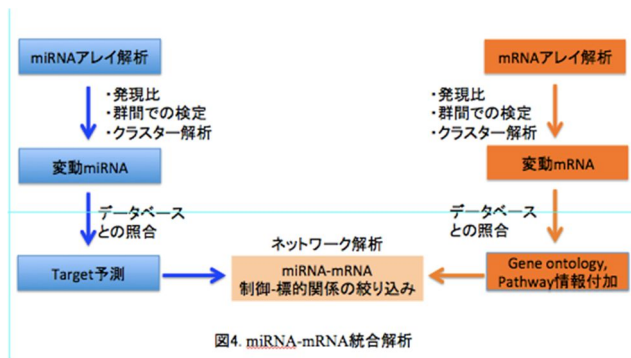


図4. miRNA-mRNA統合解析

末梢血より CD14 陽性単球・マクロファージ系細胞を採取し、その RNA を疾患と健常者 3 例ずつ抽出した。

その後、図 4 のごとく miRNA アレイ解析を行い、健常者の 0.5 倍未満の発現 miRNA を候補 miRNA とした。

同時に、mRNA アレイ解析を行い、健常者の 4 倍以上の発現

mRNA を候補 mRNA とした。

Ingenuity Pathway Analysis のデータベースを用いて、と で得られたデータを図 4 ごとく、miRNA-mRNA の統合解析を行い、末梢血中単球・マクロファージ系細胞における活性化した病態パスウェイを同定。

(2) 上記のパスウェイに関連する分子を Ingenuity Pathway Analysis にて同定。

(3) さらに、Regulator effect network 解析で(2)で同定した分子の上流分子を推定。

(4) 別の症例の末梢血中単球・マクロファージ系細胞を用いて、上記の(2)および(3)の分子が、他疾患や新たな健常者よりも有意に発現しているのか検証。

4. 研究成果

(1) 本研究の主な成果は、以下を明らかにした(図5)。

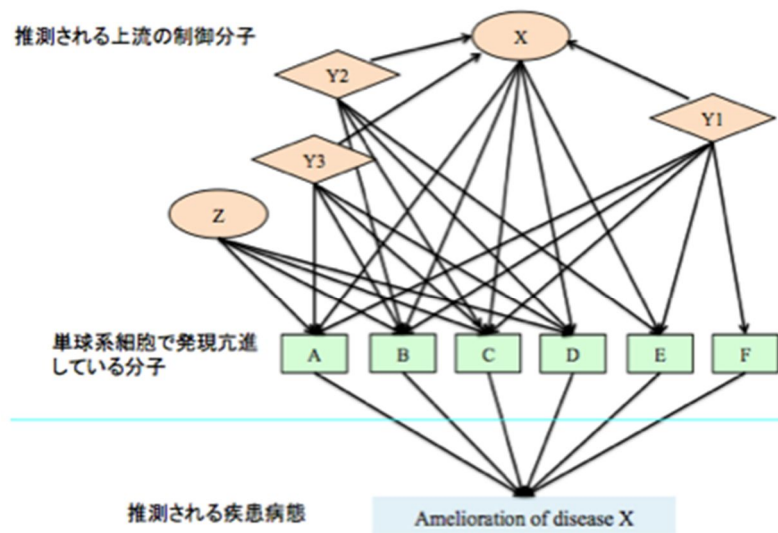


図5. miRNA-mRNA統合解析による病態パスウェイの同定

単球・マクロファージ系細胞内で活性化している発現分子を6つ(A-F)同定した。
その上流因子に3つの分子(X, Y1-3, Z)が関与していることを同定した。
上記と のパスウェイは疾患Xを制御する経路と同一であることを明らかにした。

(2) 本研究の位置付け

今回得られた成果は、新規に同定したものであり、本疾患の研究領域においては国内外において大きなインパクトを与え、今後の研究促進に貢献するものと思われる。

(3) 今後の展望

新規治療法の開発

今後、上記分子を制御可能な薬物を用いた基礎実験を行うことを通じて、予後不良な本疾患の新たな新規治療法の開発に大きく貢献していく予定である。

臨床で使用可能な新規バイオマーカーの確立

本疾患の治療効果をリアルタイムに判定する有効なバイオマーカーが確立していないことから、上記で同定した分子の中から、臨床上有用なバイオマーカーを探索し、確立していくことを目指す。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1 . 発表者名 Takahisa Gono
2 . 発表標題 Risk stratification in patients with Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease treated initially with intensive combination regimen
3 . 学会等名 Global conference on myositis (国際学会)
4 . 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----