

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17454

研究課題名（和文）特発性炎症性筋疾患における新規自己抗体の検出および臨床応用

研究課題名（英文）Detection of novel autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies and their clinical application

研究代表者

細野 祐司 (Hosono, Yuji)

岩手医科大学・医学部・特任准教授

研究者番号：60868090

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、炎症性筋疾患において申請者が見出した新規自己抗体である抗SP4抗体 (Ann Rheum Dis.2023;82:246-252.)について、本邦における検討を行った。抗Sp4抗体は皮膚筋炎の12.5%に検出される一方、多発性筋炎ではわずか1%に留まった。また、抗SP4抗体陽性例は55%抗TIF-1 抗体、36%抗MDA5抗体、18%で抗Mi-2抗体も陽性であった。さらに、抗TIF-1 /SP4抗体共陽性では、抗TIF-1 抗体単独陽性群と比較して悪性腫瘍の合併は認められず、高頻度に合併する悪性腫瘍の検出に大きく寄与すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性筋疾患(IIM)は筋組織のみならず皮膚、肺、関節など全身に炎症がおよぶ自己免疫疾患で、初発症状、臨床経過、病態など様々な形式をとるが、診断・治療開始にあたっては併存疾患のスクリーニングが重要である。中でも悪性腫瘍は治療方針の決定や患者予後に大きく関わることから、IIM診断時には特に入念な精査が求められる。患者血清中に高頻度で検出される自己抗体は早期段階での診断・病型分類、さらには治療反応・予後予測に基づく治療方針の早期決定が可能となるが、筆者らが発見した抗Sp4抗体の検出は悪性腫瘍のリスクを大きく下げることが示され、IIMにおける悪性腫瘍との病態及び臨床的意義の更なる探究が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the novel autoantibodies in Japanese inflammatory muscle disease patient and the clinical significance of anti-SP4 antibodies, a novel autoantibody discovered by the applicant(Ann Rheum Dis.2023;82:246-252.). Among DM patients, 55% of anti-Sp4 autoantibodies were detected in patients with anti- anti-TIF1 , 36% were in anti-MDA5 and 18% were in anti-Mi-2 autoantibodies. None of anti-SP4 autoantibody-positive DM patients had cancer. Among anti-TIF1 -positive DM patients, none of patients with coexisting anti-Sp4 had cancer, while 60% of those without anti-SP4 had (0% vs. 60%; $p < 0.05$, Chi-squared test). In this study, anti-SP4 autoantibodies were frequently detected in PM/DM patients, and none of anti-SP4 autoantibody-positive DM patients had cancer. Coexisting of anti-SP4 autoantibodies may reduce the risk of malignancy in IIM patients, and screening for anti-SP4 autoantibodies is recommended at the diagnosis of IIM.

研究分野：リウマチ膠原病

キーワード：自己抗体 炎症性筋疾患 悪性腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

特発性炎症性筋疾患 (Idiopathic Inflammatory Myopathy: IIM) 症例の血清中からは高頻度の特異的な自己抗体が検出され、病型分類、早期診断、治療方針決定に有用である。しかし、およそ 1/3 は未だ既知の自己抗体はいまだ陰性で、早期の確定診断に至らず治療介入が後手に回る症例も少なくない。診断及び治療介入の遅れによる臓器病変は、場合によっては不可逆的・致死的であるため、非常に深刻である。

2. 研究の目的

本研究では、IIM 症例を対象に、筋疾患及び合併症を早期に診断するためのバイオマーカーとしての新規自己抗体を蛋白免疫沈降法によって探索し、その臨床的特徴や自己抗体の有する病原性および臨床的意義を探索することを目的とする。

3. 研究の方法

IIM 症例を含む様々な膠原病患者および健常コントロール血清を対象に、HeLa 細胞を用いた RNA 免疫沈降法および [35S]メチオニン標識 HeLa 細胞を用いた蛋白免疫沈降法による自己抗体スクリーニングを行う。新規自己抗体の対応抗原の同定を行い、新規自己抗体の疾患特異性および抗体陽性症例に共通する臨床的特徴の検討を行う。

4. 研究成果

自己炎症性疾患における新規自己抗体の検出および臨床応用を目的に、膠原病疾患血清延べ 500 検体数を集積・解析した。集積した血清を用いて、[35S]メチオニン標識した HeLa 細胞を用いた蛋白免疫沈降法によって既知および新規自己抗体の検出を行った。Transcription factor SP4 を対応抗原とする筋炎特異的自己抗体を申請者は見出し (Ann Rheum Dis . 2023;82:246-252.)、本邦における同自己抗体の特異性、検出頻度や臨床像について、対応蛋白質を用いて ELISA 法を確立し解析を行った。抗 Sp4 抗体は皮膚筋炎の 12.5% に検出される一方、多発性筋炎ではわずか 1% に留まった。また、抗 SP4 抗体陽性例は 55% 抗 TIF-1 抗体、36% 抗 MDA5 抗体、18% で抗 Mi-2 抗体も陽性であった。さらに、抗 TIF-1 /SP4 抗体共陽性では、抗 TIF-1 抗体単独陽性群と比較して悪性腫瘍の合併は認められず、高頻度に合併する悪性腫瘍の検出に大きく寄与すると考えられた。

また、adipose-derived stem cell を用いた変形性膝関節症症例に対する再生医療において、治療経過中に発熱を伴う投与部位の関節疼痛腫脹などの膠原病様症状を高頻度に認め、膠原病に非常に類似した症状を呈することを見出し、何らかの免疫応答が作用している可能性が強く考えられたことから、今回使用している手法である [35S]メチオニン標識した HeK 細胞を用いた蛋白免疫沈降法によって既知および新規自己抗体の検出を行った。その結果、膠原病症状を呈した患者から採取した滑膜液中に高頻度に共通する沈降蛋白質を認め、蛋白解析を行い得ら

れた候補蛋白から対応蛋白質が HistoneH2B であることを同定し論文投稿(Regenerative Therapy 24 (2023) 147-153)を行うとともに学会発表を行った(ORS2023、No.1057)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hosono Yuji, Sie Brandon, Pinal-Fernandez Iago, et al.	4. 巻 82
2. 論文標題 Coexisting autoantibodies against transcription factor Sp4 are associated with decreased cancer risk in patients with dermatomyositis with anti-TIF1 autoantibodies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 246 ~ 252
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/ard-2022-222441	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hosono Yuji, Kuwasawa Ayano, Toyoda Eriko, Nihei Kotaro, Sato Shinji, Watanabe Masahiko, Sato Masato	4. 巻 24
2. 論文標題 Multiple intra-articular injections with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis cause severe arthritis with anti-histone H2B antibody production	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 147 ~ 153
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.reth.2023.06.007	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yuji Hosono
2. 発表標題 The novel autoantibodies against transcription factor SP4 play an important role for reducing cancer risk in Polymyositis/Dermatomyositis patients
3. 学会等名 2023年度日本リウマチ学科総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuji Hosono
2. 発表標題 Detection of the Novel Autoantibodies Against Transcription Factor Sp4 Is Related with Low Risk of Cancer in Idiopathic Inflammatory Myopathy Patients
3. 学会等名 2022 American College of Rheumatology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuji Hosono
2. 発表標題 The Clinical Significance of anti-PC4 and SFRS1 Interacting Protein 1 Antibody in Polymyositis and Dermatomyositis Patients
3. 学会等名 American College of Rheumatology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuji Hosono
2. 発表標題 Anti Melanoma Differentiation-associated Protein Gene 5 Antibody Titer Monitoring Is a Useful Indicator for Early Detection of Recurrence in Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease Associated with Dermatomyositis
3. 学会等名 American College of Rheumatology 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 細野祐司
2. 発表標題 変形性性膝関節症症におおけるる複複数回のの脂肪由来幹細胞注注射はは抗抗hhsitsotnoeneHH2B2B抗体産生をを伴伴うう 重重度度のの関節炎をを誘導する
3. 学会等名 第 97回 日本整形外科学会学術集会
4. 発表年 2024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
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------