

令和元年6月17日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09565

研究課題名(和文)皮膚筋炎合併間質性肺炎の病態形成機序の解明と疾患制御に向けたバイオマーカーの探索

研究課題名(英文)Elucidation of pathophysiological mechanism of interstitial pneumonia in dermatomyositis and biomarker mining for its therapeutic control

研究代表者

槇野 茂樹(MAKINO, Shigeki)

大阪医科大学・その他部局等・功労教授

研究者番号：20268204

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚筋炎に伴う間質性肺疾患(DM-ILD)は近年早期免疫療法により予後も改善しつつあるが、病態形成の解明に繋がる知見は少ない。本研究ではDM-ILD、特に急速進行性間質性肺炎を伴う皮膚筋炎(DM-A/SIP)の病因、病態形成の機序を明らかにする。DM-A/SIPにおいて治療前・後で変動するサイトカイン・ケモカインを測定したところ、CCL2、CXCL9、CXCL10、CXCL11が有意に低下し、CXCL9以外のケモカインはDM-IPの予後との関連性があることを新たに見出した。クラスター解析をしたところ3つのグループに分けられ、疾患バイオマーカーであるだけでなく、病態との関連性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DMにおいてILDは予後を規定する重要な合併症であるが、その病態は明らかではない。今回の研究で炎症性サイトカインやケモカインが免疫抑制療法により変動し、その変動のクラスター解析より3つのグループに分けられたことから、これらが疾患活動性マーカーであるだけでなく、DM-ILDの病態と関連することを明らかにした。今後、これらの解析を進めることにより治療標的となりうる可能性があると思われる。

研究成果の概要(英文)：Dermatomyositis associated with interstitial lung disease (DM-ILD) is controlled by an early intervention of immunosuppressive therapy for DM with ILD. However, the mechanism of DM-ILD remains unclear. This study is to elucidate the pathophysiological mechanism of DM-ILD, especially DM with acute/subacute interstitial pneumonia (A/SIP). First, we show the change of cytokines and chemokines by the above therapy. Several chemokines such as CCL2, CXCL9, CXCL10 and CXCL11, increased in the active disease and decreased after the therapy. The change of CCL2, CXCL10 and CXCL11 relates to the prognosis of DM-A/SIP. Second, cluster analysis of cytokines and chemokines in DM-A/SIP divided to three groups: neutrophilic and M1-macrophage-driven cytokines, Th1-driven inflammatory cytokines, M2-macrophage-driven cytokine. Inflammatory cytokines and chemokines are possible biomarkers for disease activity and prognosis and may relate to the pathogenesis in DM-ILD.

研究分野：膠原病学

キーワード：皮膚筋炎 間質性肺疾患 サイトカイン ケモカイン クラスター解析

様式 F - 19 - 2

1. 研究開始当初の背景

(1) 皮膚筋炎 (DM) はゴットロン徴候やヘリオトロープ疹などの皮疹を特徴とする原因不明の炎症性疾患で、しばしば間質性肺炎 (IP) を伴う。DM に伴う IP は臨床経過から急性 / 亜急性進行型 (A/SIP) と慢性進行型 (CIP) に分けられる。DM-CIP はステロイド治療に対して反応性がよく、予後も良好である。一方、DM-A/SIP はしばしば治療抵抗性で、ステロイド、シクロスポリン、シクロフォスファミドなどの免疫抑制剤の 2 剤あるいは 3 剤併用療法が試みられている。近年これらの併用療法により DM-A/SIP の治療成績は向上しているが、生存率は未だ 50 ~ 80%にとどまる。

(2) 近年、リンパ球サブセット解析や血中サイトカイン・接着因子の測定が、自己免疫疾患を始めとする種々の疾患の診断や病勢・病態の把握に有用であることが報告されている。DM においても、血中 IL-6、TNF- α 、CXCL12、CCL2 が上昇し、免疫組織学的な検討により筋および筋周囲組織への T 細胞の浸潤を認め、病因や病態に関与すると報告されているが、十分な知見に乏しい。

2. 研究の目的

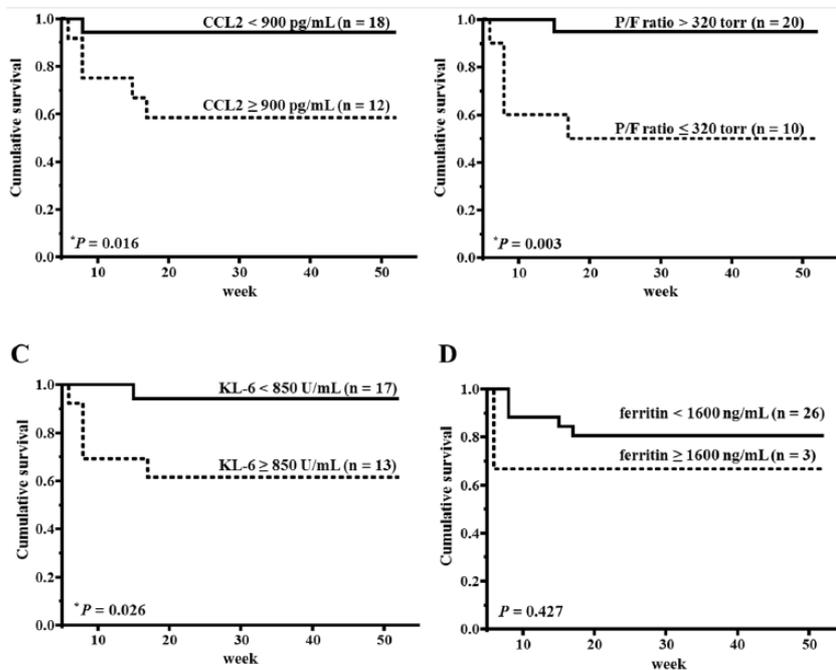
本研究では、DM-IP に対してステロイドと免疫抑制剤との早期併用療法を標準化した方法で行い、治療前および治療後のリンパ球サブセット、サイトカイン・接着因子などの血中バイオマーカーの変動を経時的かつ網羅的に解析する。これらのバイオマーカーを同時に測定された研究はなく、本研究により DM-IP の病因、病態形成に関わる分子や細胞が見出し、DM-IP の病因、病態形成の機序を解明する。

3. 研究の方法

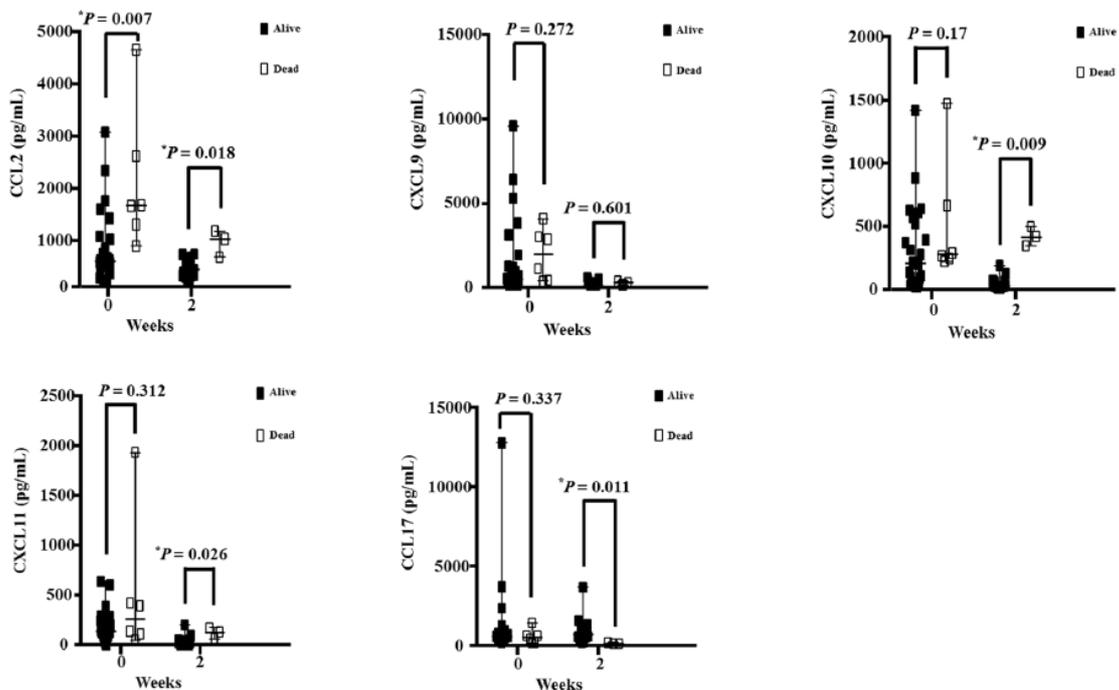
DM-IP のステロイドおよび免疫抑制剤による早期併用療法においてリンパ球サブセット、血中サイトカインなどの血中バイオマーカーの変動を解析し、DM-IP の病因、病態形成の機序を解明する。IP は予後・症状・血液ガス・呼吸機能検査・HRCT などの臨床経過により A/SIP と CIP に分け診断 2 週間以内に治療を開始する。DM-CIP はステロイド単独療法、DM-A/SIP は免疫抑制療法との併用療法で開始する。治療前および治療後経時的に採血し、バイオマーカーを測定し、予後・症状・血液ガス・呼吸機能検査・HRCT などの臨床データとの関連性を検討する。

4. 研究成果

(1) DM-IP 患者 35 例について治療前および治療後で検討した。生存 24 例、死亡 11 例 (うち IP 関連死 6 例) で、生存症例と IP 関連死症例との間で臨床像及びバイオマーカーを比較した。その結果、CCL2、P/F 比、KL-6 が予後を規定する因子として抽出された。これらの因子が多ければ多いほど予後が悪いことが分かった。



(2) DM-A/SIP において血中バイオマーカーであるケモカイン CCL2、CCL7、CXCL9、CXCL10、CXCL11 を治療前・後で測定し、予後との関連性を調べた。その結果、CCL7 以外のケモカインは治療により有意に低下した。特に CCL2、CXCL10、CXCL11 の変動については DM-IP の予後との関連性があることを見出し、これらが疾患活動性を評価するバイオマーカーとして有用であることが示唆された。



(3) サイトカインおよびケモカインをクラスター解析したところ、次の3つのグループに分けられた。(1) neutrophilic and M1-macrophage-driven cytokines、(2) Th1-driven inflammatory cytokines、(3) M2-macrophage-driven cytokine。これらから、Th1 細胞やマクロファージの活性化が DM-IP の病態に関与していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

Oda K, Kotani T, Takeuchi T, Ishida T, Shoda T, Isoda K, Yoshida S, Nishimura Y, Makino S. Chemokine profiles of interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis: a case control study. Sci Rep. 2017 May 9;7(1):1635. doi: 10.1038/s41598-017-01685-5.

〔学会発表〕(計 1件)

MATSUDA, shogo, Serum cytokine profile identifies pathomechanism and efficient biomarkers of disease activity and prognosis in interstitial pneumonia combined with polymyositis/ dermatomyositis. EULAR2019, Madrid, 2019

〔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〕該当なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：武内 徹

ローマ字氏名：(TAKEUCHI, tohru)

所属研究機関：大阪医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号：10330078

研究分担者氏名：小谷 卓矢

ローマ字氏名：(KOTANI, takuya)

所属研究機関：大阪医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号：80411362

研究分担者氏名：秦 健一郎

ローマ字氏名：(HATA, kenichiro)

所属研究機関：大阪医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号：90536921

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：石田 貴昭

ローマ字氏名：(ISHIDA, takaaki)

研究協力者氏名：鈴木 隆保

ローマ字氏名：(SUZUKA, takayasu)

研究協力者氏名：小田 勝大

ローマ字氏名：(ODA, katsuhiro)

研究協力者氏名：金万 淳一

ローマ字氏名：(KONMA, junichi)

研究協力者氏名：松田 翔悟

ローマ字氏名：(MATSUDA, shogo)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。