

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15433

研究課題名(和文)抗MDA5抗体の機能解析と同抗体陽性間質性肺炎患者の病因病態解析

研究課題名(英文)Functional and pathophysiology analysis of anti-MDA5 antibody

研究代表者

安倍 能之(Yoshiyuki, Abe)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：10647027

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)：2013年に新たな治療法が報告され2年生存率が28.6%から75%に改善した疾患である「抗MDA5(Melanoma differentiation-associated gene 5)抗体陽性急速進行性間質性肺炎」は、改善したとはいえ依然発症から6ヵ月で25%の患者が治療抵抗性を示し早期に死亡する予後不良な疾患である。我々はこの致死性の疾患に対し、後方視的臨床研究による「単純血漿交換療法」という新規治療法の開発に成功し、また基礎医学的研究として世界に類を見ない全く新たな抗MDA5抗体誘導間質性肺炎モデルマウスの創出に成功した(特開2021-100388間質性肺炎モデル非ヒト動物の作製方法)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規治療法の確立により、我々は生存率25%であった治療抵抗性の抗MDA5抗体陽性急速進行性間質性肺炎の1年生存率を92%まで上昇させた。より洗練された治療法の確立のため動物モデルマウスの開発に着手し、患者血清から抽出されたIgGをマウスに投与することで間質性肺炎を誘導することに成功した。これにより患者血清に含まれるIgGに病原性があることが明らかとなり、実臨床における治療戦略において大きな成果を得た。並行して観察臨床研究を行っており、間質性肺炎再燃症例は全例抗体価が上昇していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)："Anti-MDA5 (Melanoma differentiation-associated gene 5) antibody-positive rapidly progressive interstitial pneumonia", a disease in which a new treatment was reported in 2013 and the 2-year survival rate improved from 28.6% to 75%, improved. However, it is a disease with a poor prognosis in which 25% of patients show treatment resistance and die early 6 months after the onset. We have succeeded in developing a new treatment method called "simple plasma exchange therapy" by retrospective clinical research for this fatal disease, and we have induced a completely new anti-MDA5 antibody that is unprecedented in the world as basic medical research. Succeeded in creating an interstitial pneumonia model mouse (Japanese Patent Laid-Open No. 2021-100388 Method for producing an interstitial pneumonia model non-human animal).

研究分野：膠原病内科学

キーワード：抗MDA5抗体 動物実験モデル 血漿交換療法 急速進行性間質性肺炎

1. 研究開始当初の背景

2013年に新たな治療法が報告され2年生存率が28.6%から75%に改善した疾患である「抗MDA5抗体陽性急速進行性間質性肺炎」は、改善したとはいえ依然発症から6ヵ月で25%の患者が治療抵抗性を示し早期に死亡する予後不良な疾患である。我々はすでに2008年以降の多発性筋炎・皮膚筋炎患者の凍結保存血清を用いて、105例の抗体プロファイルとカルテベースの臨床データの解析を行い2017年にこの疾患の臨床的特徴に関する論文の発表に至っている。この中で、治療抵抗性で急激な転機を示す抗MDA5抗体陽性筋炎関連急速進行性間質性肺炎の症例を複数経験したことで、その治療法の開発が急務であり、临床上必要であった。なかでも、既に報告されている「多剤併用免疫抑制療法」を用いても治療抵抗性を示した症例に対し、当院では合併症に応じてさまざまな種類の血漿交換療法を試行するに至っていた。なかでも「単純血漿交換療法」が施行された2例は、エンドキシン吸着療法・二重膜濾過法・選択的血漿交換療法などが行われた症例と比較し予後が良く、治療効果があるものと考えられ、2017年の日本リウマチ学会で申請者らは症例報告を行っている。同学会にて同様の報告が京都大学の研究グループからも報告された。しかしこの成果は症例数が少ないことから標準化には至っていない。

「なぜ単純血漿交換療法が他の治療法より優れているのか」を示す知見がないことが問題であり、これを示すことができない原因の一つが抗MDA5抗体の疾病における病理学的機序が解明されていないことであると考えられた。

2. 研究の目的

上記の研究結果を踏まえ、後ろ向き臨床研究として単純血漿交換療法の有効性を明らかにする。さらに患者血液サンプルを用いてサイトカインプロファイル解析などを中心に病態の解明を図る。並行して、患者血清から生成した抗MDA5抗体を用いて、抗MDA5抗体陽性急速進行性間質性肺炎モデルマウスを作成し、抗MDA5抗体陽性急速進行性間質性肺炎の病因病態解析し、新たな治療法を探ることを目的とする。

3. 研究の方法

後ろ向き臨床研究として、2008年から2019年3月までの抗MDA5抗体陽性急速進行性間質性肺炎を呈した患者のうち、さらに多剤併用免疫抑制療法に抵抗性を示した「治療抵抗性」の10例を後方視的に解析した。さらに2019年4月から2021年12月までに同様に治療抵抗性を示した6例についても追加解析を実施した。

さらに、抗MDA5抗体陽性患者の血清サイトカインプロファイルと抗体価の推移を解析し、その経時の変化から病態形成の流れを明らかにする研究を実施している。

動物実験モデルとしては患者血清から抽出されたIgGをマウスに投与することで間質性肺炎を誘導することを目的に条件検討を行った。

4. 研究成果

2019年に多剤併用強力免疫抑制療法に対して治療抵抗性を示した難治性症例10例中6例に単純血漿交換療法を追加で実施し、非治療群の1年生存率25%に比して治療群の1年生存率100%と追加治療で生存率を改善できる可能性を示し、これをRheumatology(Oxford)誌に報告した(図1右)。

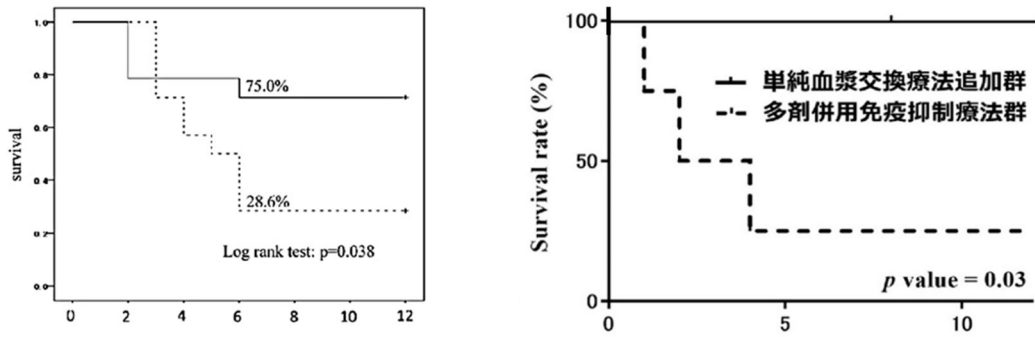


図1. 単純血漿交換療法の追加の有無による生存率の違い(治療による12ヶ月間の生存曲線)
 (左)急速進行性間質性肺炎に対する多剤併用強力免疫抑制療法群12例(実線)と従来療法群14例の比較(破線)。(右)多剤併用強力免疫抑制療法による初期治療に抵抗性を示した急速進行性間質性肺炎に対し、単純血漿交換療法追加群(実線)6例と非追加群(破線)4例の比較。

サイトカインプロファイルに関しては現在投稿準備中である。

一方、国際的に見ても抗MDA5抗体陽性間質性肺炎を再現したモデルマウスの創出がない中、2019年提案者らは単純血漿交換療法を実施した抗MDA5抗体陽性間質性肺炎患者の廃液となった患者血漿を保存し(病院倫理委員会承認済)、プロテインGアッセイ法でImmunoglobulin G(IgG)を高濃度に抽出し患者由来抗MDA5抗体を作製した。これをマウスに尾静注し(Day 0)、リポポリサッカライドを腹腔内投与(Day 3)で炎症を増幅したところ、Day14で高度な間質性肺炎、肺胞出血、肺繊維化を誘導することに成功した(図2)。これらの結果を踏まえ、抗体そのものに病原性がある、抗体だけでは無く、サイトカインなどによるもう一つのトリガーが必要という仮説を立てた。

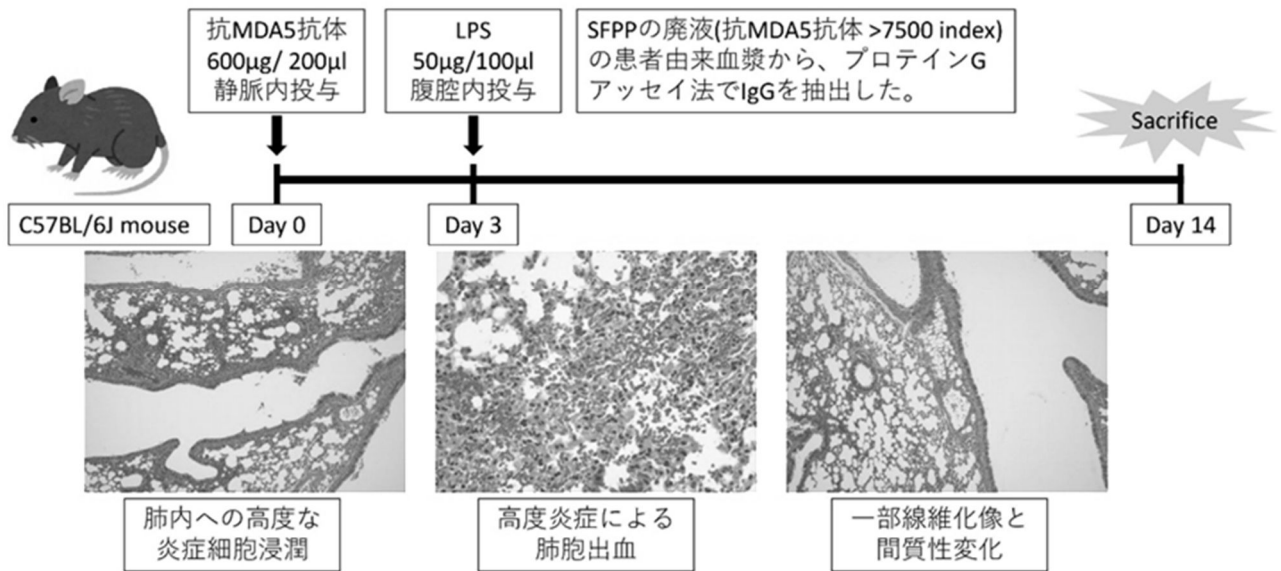


図2. 抗体誘導間質性肺炎モデルの作成 (特開2021-100388 間質性肺炎モデル非ヒト動物の作製方法)

ヒトの剖検肺の典型的病理所見「びまん性肺胞障害」に酷似した高度炎症細胞浸潤を示し、肺線維化と間質性変化に先んじて炎症と肺胞出血が生じることが新たに示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 0件）

1. 著者名 Abe Yoshiyuki, Kusaoi Makio, Tada Kurisu, Yamaji Ken, Tamura Naoto	4. 巻 59 (4)
2. 論文標題 Successful treatment of anti-MDA5 antibody-positive refractory interstitial lung disease with plasma exchange therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 767-771
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/rheumatology/kez357	査読の有無 有
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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yoshiyuki Abe, Taiga Kuga, Makio Kusaoi, Kurisu Tada, Ken Yamaji, Naoto Tamura
2. 発表標題 The effectiveness of plasma exchange therapy for anti-MDA5 antibody-positive refractory interstitial lung disease
3. 学会等名 European congress of rheumatology 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安倍能之、草生真規雄、多田久里守、山路健、田村直人
2. 発表標題 治療抵抗性を示す抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎関連急速進行性間質性肺炎 に対する単純血漿交換療法の有効性
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshiyuki Abe, Taiga Kuga, Makio Kusaoi, Kurisu Tada, Ken Yamaji, Naoto Tamura
2. 発表標題 The effectiveness of plasma exchange therapy for anti-MDA5 antibody-positive refractory interstitial lung disease
3. 学会等名 22nd Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小神昌寛、安倍能之、山路健、田村直人
2. 発表標題 急速進行性間質性肺疾患を呈した抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎患者IgGの病原性とモデルマウス作製
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Yoshiyuki Abe, Taiga Kuga, Makio Kusaoi, Kurisu Tada, Ken Yamaji, Naoto Tamura
2. 発表標題 The effectiveness of plasma exchange therapy for anti-MDA5 antibody-positive refractory interstitial lung disease
3. 学会等名 European congress of rheumatology 2020 (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 安倍能之、草生真規雄、多田久里守、山路健、田村直人
2. 発表標題 治療抵抗性を示す抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎関連急速進行性間質性肺炎 に対する単純血漿交換療法の有効性
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 小神 昌寛、安倍能之、多田久里守、山路健、田村直人
2. 発表標題 抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎の急速進行性間質性肺炎治療中にニューモシスチス肺炎を発症し、単純血漿交換療法での治療が奏功した一例
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 間質性肺炎モデル非ヒト動物の作製方法	発明者 安倍能之、田村直人	権利者 順天堂大学
産業財産権の種類、番号 特許、2021-100388	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔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
---------	---------