

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461298

研究課題名(和文)自己抗体を介する炎症性筋疾患の臨床像・筋病理の解析と病態機序の解明

研究課題名(英文)Clinical and histological features of inflammatory myopathies mediated by autoantibodies

研究代表者

鈴木 重明(Suzuki, Shigeaki)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：50276242

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：免疫介在性壊死性ミオパチー (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) に関連し抗signal recognition particle (SRP)抗体と抗3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) 抗体の意義を明らかにした。IMNM患者において抗SRP抗体が39%、抗HMGCR抗体が25%で検出され、抗SRP抗体は抗HMGCR抗体と比べ、重症例が多かった。HLA-DRB1遺伝子解析からDRB1*08:03と抗SRP抗体、DRB1*11:01と抗HMGCR抗体の関連を証明した。

研究成果の概要(英文)：Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) is a pathological entity characterized by necrosis in the absence of prominent endomysial lymphocytic infiltration. Autoantibodies against signal recognition particle (SRP) or 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) are associated with IMNM. The frequencies of anti-SRP and anti-HMGCR antibodies in patients with IMNM were 39% and 25%, respectively. Severe limb muscle weakness, neck weakness, dysphagia, respiratory insufficiency, and muscle atrophy were more frequently observed in patients with anti-SRP antibodies than with anti-HMGCR antibodies. HLA-DRB1 genotyping revealed the association of anti-SRP antibodies with DRB1*08:03 and that of anti-HMGCR antibodies with DRB1*11:01.

研究分野：神経内科学

キーワード：自己抗体 炎症性筋疾患 免疫介在性壊死性ミオパチー

1. 研究開始当初の背景

炎症性筋疾患は多発筋炎 (polymyositis, PM), 皮膚筋炎 (dermatomyositis, DM), 封入対筋炎 (inclusion body myositis, IBM) に大別されるが, 筋病理ならびに臨床像からは単純に区別できるものではなく, 極めて不均一な疾患群である。また炎症性筋疾患の診療に神経内科だけでなく膠原病内科, 皮膚科, 呼吸器内科も関与し, それぞれの科で独自の疾患概念, 診療アプローチが存在している。したがって診療科を超えた一定のコンセンサスがない状態で, 炎症性筋疾患の臨床が行われているのが現状である。さらに炎症性筋疾患における自己抗体の病態機序については, これまで確定的な研究は存在しない。全身の骨格筋における自己免疫現象がいかに関与し引き起こされるのか解明されないまま, 副作用の多い免疫療法が施行されており解決すべき問題は多岐に渡っている。

2. 研究の目的

炎症性疾患における自己抗体と臨床, 筋病理との関連を解析し自己抗体の意義を明確にすることで, これまで臨床現場における役割について不明であった自己抗体測定に関するコンセンサスを確立していく。さらに患者から得た生検筋を用いて自己抗体が深く関与する炎症性筋疾患の病態解明の基礎的な研究に着手する。

3. 研究の方法

自己抗体と臨床像, 筋病理の関連を明らかにする目的で, 国立精神・神経センター研究所第一部と慶應義塾大学神経内科で炎症性筋疾患の「筋炎統合的診断研究のプロジェクト」を2010年から継続している。

本研究で用いる臨床情報や検体は全国から診断目的に送付され, 「筋炎統合的診断研究のプロジェクト」に登録された症例である。筋病理診断は国立精神・神経センター研究所を行い, 自己抗体測定は慶應義塾大学で行う。自己抗体測定の基本的な方法は, 患者血清中のIgGを吸着させたプロテインA-セファロース粒子と反応させ, 形成された免疫沈降物からRNAをフェノール抽出し, 7M尿素-10%ポリアクリルアミドゲルで泳動のうえ銀染色する (RNA免疫沈降法)。この方法で多様な自己抗体をスクリーニングが可能である。

4. 研究成果

「筋炎統合的診断研究のプロジェクト」の結果から, 炎症性筋疾患では免疫介在性壊死性ミオパチー (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) の頻度が高いことが明らかになった。抗 signal recognition particle (SRP) 抗体と抗

3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGR) 抗体の臨床的意義が重要であることを一連の研究成果により明らかにした。

(1) 抗 HMGR 抗体の enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) の樹立

2011年に米国の Mannmenらにより報告された抗 HMGR 抗体であるが, これまで本邦では測定することができなかった。我々は, はじめて ELISA による抗 HMGR 抗体の測定系を樹立することに成功した (Fig. 1)。高い感度, 特異度を有した測定系である。

抗 HMGR 抗体はスタチンが契機となる炎症性筋疾患に関連した自己抗体であるが, 現在は抗 SRP 抗体と同様に, IMNM に関連した第2の自己抗体として広く認識されるに至った。現在は検査を受託する企業を通じて, 臨床現場からの測定が可能となった。

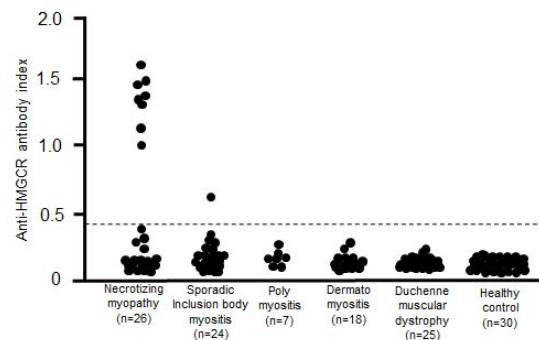


Fig 1. 抗 HMGR 抗体の ELISA

(2) 抗 SRP 抗体陽性 IMNM の多数例による臨床特徴

抗 SRP 抗体の特徴は, 発症年齢が若く, 重篤な筋力低下, 頸部筋力低下, 筋萎縮, 血清 CK 高値などの特徴が明らかになった。臨床経過について抗 SRP 抗体が陽性となる IMNM は筋力低下の進行がはやく発症から診断までの期間が3ヵ月程度というのが特徴とされていた。

一方, 臨床像では亜急性に経過する筋炎の典型例に加え, 小児期から若年で発症し, 比較的慢性に経過する症例が存在することが報告されるようになった。これらの症例では, 筋力低下は緩徐進行性であり, 初期には炎症性筋疾患より筋ジストロフィーと診断される場合がある。筋萎縮は四肢に加えて肩甲帯を中心とした体幹にも認められ, 一見すると顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (facioscapulohumeral muscular dystrophy, FSHD) に類似していた。筋外症状に関して, 発熱, 皮疹, 関節痛, レイノー現象, 間質性肺炎は5-18%と低かった。悪性腫瘍や他の膠原病の合併も低頻度であり, 血清 CK 高値は特徴的であり全例で1000 IU/L以上であった。

(3) 筋炎の統合的診断研究による IMNM の臨床・病理特徴

2010年から2014年に筋炎の統合的診断プロジェクトに登録された症例の中で臨床像と筋病理から炎症性筋疾患(封入体筋炎を除く)と診断した386例を対象とした(Fig. 2)。抗SRP抗体は68例(18%),抗HMGR抗体は46例(12%)で陽性であり,1例は両者とも検出された。この症例を除いたSRP群(n=67)とHMGR群(n=45)の2群で臨床像を比較した。

女性の頻度はSRP群で57% HMGR群で67%,発症年齢はSRP群で55歳 HMGR群で57歳,1年以上進行した慢性型の頻度はSRP群で25%,HMGR群で24%であった。またHMGR群の18%でスタチンが誘因であった。MMT3以下の重篤な四肢筋力低下の頻度はSRP群で63%,HMGR群で24%($p < 0.001$),頸部筋力低下の頻度はSRP群で69%,HMGR群で44%($p = 0.01$),嚥下障害の頻度はSRP群で48%,HMGR群で11%($p < 0.001$),筋萎縮の頻度はSRP群で67%,HMGR群で44%($p = 0.02$)であった。

筋外症状と悪性腫瘍や膠原病の合併頻度は両群とも低頻度であった。血清CKの平均値はSRP群で6581 IU/L HMGR群で6436 IU/Lと高値であった。筋病理ではSRP群の90%が典型的なIMNMであったがHMGR群ではIMNMの頻度は56%であり($p < 0.001$),非特異的な炎症細胞浸潤を認める症例が含まれていた。抗SRP抗体と抗HMGR抗体はそれぞれ独立したIMNMの疾患標識マーカーであり,抗SRP抗体の方がより重篤な筋症状を呈し,IMNMに特異的であった。

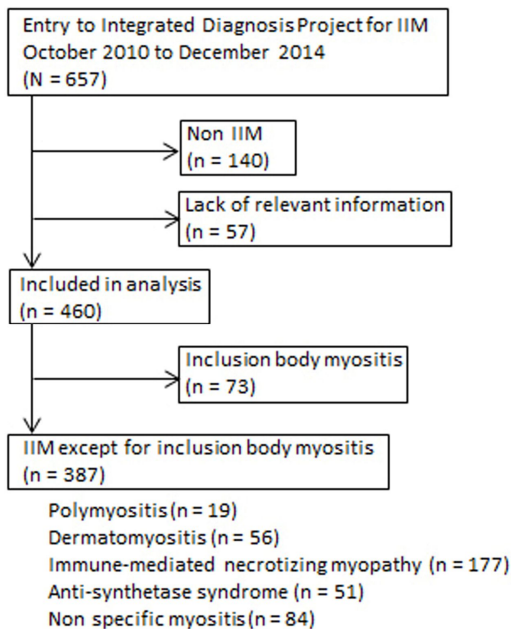


Fig. 2 筋炎の統合的診断研究の study flow

(4) IMNM の免疫遺伝学的背景

IMNM と診断した 162 例を対象とした。末梢血由来の DNA の提供を受け,HLA-DRB1 遺伝子の DNA タイピングを PCR-SSOP 法により行った。日本人健常者の HLA データは東海大学医学部付属病院健診センターにて収集し, DNA タイピングを行った 460 検体を対照群として使用した。統計学的解析は Fisher's exact test により行った。

DRB1*08:03 (odds 比 2.3, $p=0.000021$) と DRB1*11:01 (odds 比 2.0, $p=0.04$) が日本人健常者群に比し患者群で有意に多いことを明らかにした。またリスク毎のサブ解析においても,スタチンにより誘発された IMNM における DRB1*08:03,悪性腫瘍関連 IMNM における DRB1*11:01 および膠原病合併 IMNM における DRB1*11:01 が odds 比 5.4 ($p=0.00016$), odds 比 7.8 ($p=0.012$) および odds 比 3.9 ($p=0.031$) とそれぞれ有意に多いこと,さらに抗体毎のサブ解析においても抗 SRP 抗体陽性群における DRB1*08:03 および抗 HMGR 抗体陽性群における DRB1*11:01 が odds 比 2.5 ($p=0.0012$) および odds 比 3.7 ($p=0.0073$) とそれぞれ有意に多いことを明らかにした。

免疫介在性ミオパチーは日本人において特定の HLA-DRB1 多型と関連し,抗 SRP 抗体と抗 HMGR 抗体はそれぞれ独立した病態機序を有していると考えられた (Fig. 3)。

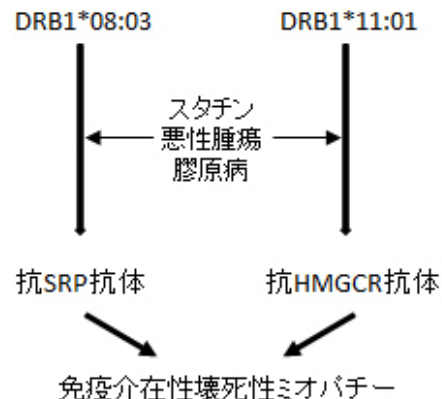


Fig. 3 HLA-DRB1 からみた IMNM の病態機序

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 14 件)

1. Liang WC, Uruha A, Suzuki S, Murakami N, Takeshita E, Chen WZ, Jong WJ, Endo Y, Komaki H, Fujii T, Sekine H, Suzuki Y, Kawano Y, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Xi J, Zhu W, Zhao C, Watanabe Y, Ikemoto K, Nishikawa A, Hamanaka K, Mitsuhashi S, Suzuki N, Nishino I. Pediatric necrotizing myopathy

associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies. Rheumatology (査読有) 56: 287-293, 2017. DOI: 10.1093/rheumatology/kew386

2. Ohnuki Y, Suzuki S, Shiina T, Uruha A, Watanabe Y, Suzuki S, Izumi S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, Suzuki N, Nishino I. HLA-DRB1 alleles in immune-mediated necrotizing myopathy. Neurology (査読有) 87: 1954-1955, 2016
DOI: 10.1212/WNL.0000000000003160
3. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, Suzuki N, Nishino I. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry (査読有) 87(10): 1038-1044, 2016
DOI: 10.1136/jnnp-2016-313166
4. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, Hayashi YK, Suzuki N, Nishino I. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies. Case series of 100 patients. Orphanet J Rare Dis (査読有) 10: 61, 2015
DOI: 10.1186/s13023-015-0277-y
5. Suzuki S, Yonakawa T, Kuwana M, Hayashi YK, Okazaki Y, Kawaguchi Y, Suzuki N, Nishino I. Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation. J Neuroimmunol (査読有) 274: 202-208, 2014, DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.006

〔学会発表〕(計 12 件)

1. 渡邊由里香, 鈴木重明, 漆葉章典, 濱中耕平, 中原仁, 高山和子, 鈴木則宏, 西野一三. 壊死性ミオパチーにおける免疫治療と神経学的予後: 抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体の比較. 第 34 回日本神経治療学会総会, 2016/11/4, 鳥取県米子市, Bigship 米子
2. Suzuki S, Uruha A, Watanabe Y, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, Suzuki N, Nishino I. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. The 13th International Workshop on

Autoantibodies and autoimmunity, 2016/10/12, Kyoto

3. 大貫優子, 鈴木重明, 渡邊由里香, 中原仁, 鈴木進悟, 鈴木則宏, 椎名隆, 西野一三. 免疫介在性壊死性ミオパチーと HLA-DRB1 遺伝子多型との関連解析. 第 28 回日本神経免疫学会学術集会, 2016/9/30, 長崎県長崎市, プリックホール長崎
4. 渡邊由里香, 鈴木重明, 漆葉章典, 中原仁, 鈴木則宏, 西野一三. 壊死性ミオパチー関連自己抗体である抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体の相違点. 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18, 兵庫県神戸市, 神戸国際会議場

〔図書〕(計 4 件)

1. 鈴木重明, 大貫優子, 椎名隆. 免疫性筋疾患と HLA. 鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川義一, 桑原聡, 川原信隆編集「Annual Review」, 中外医学社, 東京, pp237-242, 2017
2. 鈴木重明. 壊死性ミオパチー. 吉良潤一編集「アクチャル脳・神経疾患の臨床」免疫性神経疾患」病態と治療のすべて, 中山書店, 東京, pp395-401, 2016.

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

慶應義塾大学神経内科神経免疫グループのホームページ
<http://www.keio-med.jp/neurology/nig/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 重明 (SUZUKI, Shigeaki)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号: 50276242

(2) 研究協力者

西野 一三 (NISHINO, Ichizo)
大貫 優子 (OHNUKI, Yuko)
渡邊 由里香 (WATANABE, Yurika)