

京都大学	博士 (医学)	氏名	中 嶋 蘭
論文題目	The RIG-I-like Receptor IFIH1/MDA5 Is a Dermatomyositis-Specific Autoantigen Recognized by Anti-CADM-140 Antibody (RIG-I 様受容体である IFIH1/MDA5 は抗 CADM-140 抗体に認識される皮膚筋炎特異的抗原である)		
(論文内容の要旨)			
<p>皮膚筋炎 (DM) の典型的な皮疹を呈するが筋症状を認めない clinically amyopathic dermatomyositis (CADM)は治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎を併発することがある。従来、そのような症例では筋炎特異的自己抗体は陰性とされたが、近年 CADM に特異的な抗 CADM-140 抗体が報告された。本研究では抗 CADM-140 抗体の臨床的意義と対応抗原の同定を目的とした。</p> <p>膠原病とその疑い患者 192 例(DM 37 (CADM 15 を含む)、多発性筋炎 47、全身性エリテマトーデス 21、強皮症 10、関節リウマチ 17、その他疾患 60)および健常人 21 例の血清を対象とし、<sup>35</sup>S メチオニン標識 HeLa 細胞を抗原に用いた蛋白免疫沈降法を施行した。約 140kD の蛋白を免疫沈降する抗 CADM-140 抗体は 13 例で陽性であり、うち 11 例が CADM、2 例が DM であった。同抗体陽性 13 例中 12 例(92%)が間質性肺炎を合併しており、7 例(54%)が急速進行型を呈し、うち 6 例(46%)が呼吸不全で死亡した。これらの頻度は抗 CADM-140 抗体陰性皮膚筋炎(24 例)と比較して有意に高頻度であった。さらに抗 CADM-140 抗体陽性例においては初診時より血清フェリチン値が異常高値を示す頻度が高く、7 例が 1000ng/ml を越した。またフェリチン値は間質性肺炎の病勢と並行して上昇した。</p> <p>次に抗 CADM-140 抗体の対応抗原を探るため、患者 IgG 結合アフィニティクロマトグラフィーを用いて抗原を精製し、MALDI-TOF/MS による peptide mass fingerprinting により抗原が IFIH1 (interferon-induced helicase C domain-containing protein 1) /MDA5(Melanoma Differentiation Associated Protein-5) であることを見出した。この抗原は RIG-I 様受容体に属する分子であり、細胞内でウイルス RNA を認識して 1 型インターフェロン産生を誘導する。IFIH1/MDA5 はピコルナウイルスを認識することから、これまで筋炎との関連を強く示唆されてきたコクサッキーウイルスを認識する受容体が自己抗原として見出されたことは興味深い。</p> <p>以上の結果から抗 CADM-140 抗体は皮膚筋炎特異的抗体であり、治療抵抗性急速進行性間質性肺炎と強い関連があることを明らかにし、マクロファージの異常活性化が病態に関わっている可能性を示した。また、その対応抗原が IFIH1/MDA5 であることを証明した。今後さらなる病態の解析とともに、自己抗原の病因・病態への関与を検討していくことが課題である。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

皮膚筋炎 (DM) の典型的な皮疹を呈するが筋症状を認めない clinically amyopathic dermatomyositis (CADM)は治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎を併発することがある。近年 CADM に見出された抗 CADM-140 抗体の臨床的意義と対応抗原の同定を目的とした。

膠原病および健常人 213 例の血清を対象に、<sup>35</sup>S メチオニン標識 HeLa 細胞を用いた蛋白免疫沈降法により、抗 CADM-140 抗体は 13 例で検出され、うち CADM11 例、DM2 例であった。12 例(92%)が間質性肺炎を合併し、うち 7 例(54%)が急速進行型を呈し、6 例(46%)が呼吸不全で死亡した。さらに血清フェリチン値が異常高値を示し、間質性肺炎の病勢と並行した。これらの頻度は同抗体陰性皮膚筋炎よりも有意に高頻度であった。

次に対応抗原を探るため、患者 IgG 結合アフィニティクロマトグラフィーを用いて抗原精製し、MALDI-TOF/MS 法で解析したところ、Interferon-induced helicase C domain-containing protein 1 (IFIH1) (MDA5 と呼ばれる)であることを見出した。この分子はウイルス RNA を結合し I 型インターフェロンを誘導する RIG-I ファミリー分子であり、筋炎との関連を示唆されてきたコクサッキーウイルスを認識する受容体が自己抗原として見出されたことは興味深い。

以上の研究は抗 CADM-140 抗体の臨床的意義と CADM の病態解明に貢献し自然免疫応答と自己免疫疾患の関連性の追究に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 ( 医学 ) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 2 月 8 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降