

京都大学	博士 (医学)	氏名	細野 祐司
Splicing factor proline/glutamine-rich is a novel autoantigen of dermatomyositis and associated with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody			
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>皮膚筋炎・多発性筋炎 (DM: Dermatomyositis・PM: Polymyositis) は筋組織における炎症のみならず、肺、心臓、関節など多臓器にわたる漸新世炎症性疾患である。中でも間質性肺炎は筋炎症例に高頻度に合併し、予後を規定する重要な因子である。筋炎症例の血清中からはさまざまな筋炎特異的自己抗体が高頻度に検出され、それぞれに臨床的特徴を有するが、それらの自己抗体の中で抗 melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) 抗体陽性症例では高頻度に間質性肺炎が合併し、特に治療抵抗性で強力な免疫抑制療法によっても究明が難しく、しばしば数か月以内に死亡に至る難治性の急性進行性間質性肺炎を呈する。</p> <p>抗 MDA5 抗体は [³⁵S]methionine 標識 HeLa 細胞を用いた蛋白免疫沈降法を用いて検出されるが、同抗体陽性症例において、しばしば共通する 110kDa 付近の蛋白質沈降を認めた。よって、110kDa に沈降する蛋白の同定および蛋白を対応抗原とする自己抗体陽性症例の臨床的意義について検討を行った。</p> <p>様々な膠原病 333 症例および健常コントロール 20 症例を対象に自己抗体のスクリーニングを行ったところ、皮膚筋炎 27 症例で共通する 110kDa の沈降が認められたが他の膠原病疾患や健常コントロールでは認められなかった。</p> <p>次に抗 110kDa 抗体の対応抗原を行うため、同抗体陽性症例の血清中から IgG を抽出、シアン化活性化ビーズに IgG を結合し HeLa 細胞抽出物と結合させた。その後 1M NaCl、1M MgCl₂、および 3M MgCl₂ によって結合蛋白質の抽出を行った。免疫ブロット法を用いて抗 110kDa 抗体と特異的に反応する、3M MgCl₂ を用いて抽出した 110kDa 付近の蛋白質を同定後、銀染色で可視化し peptide mass fingerprinting 法を用いて蛋白質の解析を行ったところ蛋白が SFPQ (Splicing factor proline/glutamine-rich) との解析結果を得た。そこで SFPQ cDNA を用いて SFPQ 蛋白を合成し、抗 110kDa 抗体陽性、陰性症例および健常コントロールとの反応性を確認したところ抗 110kDa 抗体陽性血清のみ反応を示したことから抗 110kDa 抗体の対応抗原が SFPQ であることを同定した。</p> <p>抗 SFPQ 抗体陽性症例 27 例全例で抗 MDA5 抗体陽性で、27 例中 13 例 (48%) は診断時に検出された。14 例 (52%) は診断時には抗 SFPQ 抗体陰性であったものの経過とともに陽転化した。また 1 症例で、診断時に陽性であった抗 MDA5 抗体が経過とともに陰転化した一方で、診断時に陰性であった抗 SFPQ 抗体の陽転化を示した。抗 SFPQ 抗体の出現時期によって皮膚筋炎の診断時期に季節性を示しており、診断時に抗 SFPQ 抗体が陽性であった群は 77% (10/13) が 8-10 月に診断された一方で、経過とともに陽転化した群では 57% (8/14) で 1-3 月に診断された。</p> <p>今回の研究で、抗 MDA5 抗体陽性症例の血清中に、SFPQ を対応抗原とする皮膚筋炎特異的自己抗体が新たに見出されたウイルス感染における免疫応答において重要な役割を果たす SFPQ が皮膚筋炎および合併する間質性肺炎の病態に深く関与している可能性が示唆された。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>多発性筋炎・皮膚筋炎症例の血清中には様々な筋炎特異的自己抗体が検出され、特徴的な臨床的病態と強く関連する。中でも細胞質ウイルス RNA センサーである MDA5 を対応抗原とする抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎症例はしばしば治療抵抗性で難治性の急性進行性間質性肺炎を合併するが、その病態は未だ不明である。本論文は、皮膚筋炎において抗 MDA5 抗体と併存する新たな自己抗体の発見とその対応抗原の同定、および臨床的特徴について論じたものである。</p> <p>まず、 [³⁵S] メチオニン標識 HeLa 細胞を用いた蛋白免疫沈降法により、皮膚筋炎を含む様々な膠原病疾患および健常人コントロールの自己抗体スクリーニングを行い、皮膚筋炎の血清中に抗 MDA5 抗体と併存して特異的に 110kDa 蛋白を免疫沈降する新たな自己抗体を見出した。次にその対応抗原がウイルス感染における自然免疫応答において重要な役割を果たすと考えられる Splicing factor proline/glutamine-rich (SFPQ) であることを証明した。興味深いことに、抗 SFPQ 抗体は診断時から検出される症例と、経過中に新たに出現する症例があることが分かった。さらには抗 SFPQ 抗体の出現様式によって皮膚筋炎の診断時期の季節性の違いが示され、何らかの環境因子が皮膚筋炎および合併する間質性肺炎の病態に深く関与する可能性を示唆した。</p> <p>以上の研究は、間質性肺炎を合併する皮膚筋炎の診断に役立ち、その病態の解明に寄与するところが多い。</p> <p>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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成29年2月28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。</p>
--

要旨公開可能日： 年 月 日以降