

論文内容の要旨

Dysregulated type I/III interferon system in circulation from patients
with anti-MDA5-positive dermatomyositis

抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎患者の末梢血における
I/III型インターフェロンの異常

日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野

大学院生 吉田 晃

Scientific Reports. 2025 Jul 15; 15(1): 25537. 掲載

【背景】抗メラノーマ分化関連遺伝子 5 (MDA5) 抗体陽性皮膚筋炎 (DM) は、間質性肺疾患 (ILD)、特に東アジアにおいては急速進行性間質性肺疾患 (rapidly progressive interstitial lung disease; RP-ILD) を高頻度に併発し、短期の生命予後が極めて不良な全身性自己免疫疾患 (systemic autoimmune rheumatic disease; SARD) である。抗 MDA5 抗体陽性 DM における ILD の病態の詳細は未だ不明であるが、近年は I 型インターフェロン (IFN) の重要性を示す報告が相次いでいる。一方、筋炎関連 ILD 患者の末梢血では III 型 IFN である IFN-λ3 が抗 MDA5 抗体陽性例のみで上昇しており、予後不良と関連することが最近の本邦における多施設共同研究で示された。しかし、抗 MDA5 抗体陽性 DM において I/II/III 型 IFN を包括的に検証した研究はこれまでなかった。そこで本研究では、抗 MDA5 抗体陽性 DM 患者の末梢血を用いて I/II/III 型 IFN を含む網羅的なサイトカイン解析を行ない、同疾患に特徴的なサイトカインプロフィールを明らかにすると共に、末梢血 IFN レベルにより患者の臨床像および予後を層別化することを目的とした。

【方法】本研究は、日本医科大学付属病院リウマチ・膠原病内科（抗 MDA5 抗体陽性 DM を含む SARD 患者）および救命救急科（COVID-19 肺炎患者）を導出コホートおよび内部検証コホート、浜松医科大学第二内科（抗 MDA5 抗体陽性 DM 患者）を外部検証コホートとして使用した。まず、導出コホートの抗 MDA5 抗体陽性 DM、抗合成酵素症候群、抗転写仲介因子 1-γ (TIF1-γ) 抗体陽性 DM、全身性エリテマトーデス、COVID-19 肺炎患者を対象とし、各患者の治療開始前の末梢血を用いて cytometric bead array 法、酵素結合免疫吸着測定法、ないし化学発光酵素免疫測定法により I 型 (IFN-α、β)、II 型 (IFN-γ)、III 型 (IFN-λ3) IFN を含む網羅的なサイトカイン解析を行なった。次いで、フローサイトメトリー (FCM) による末梢血単核球細胞 (peripheral blood mononuclear cell; PBMC) のプロファイリングを行ない、抗 MDA5 抗体陽性 DM 患者の末梢血サイトカインプロフィール、また臨床像、予後との関連を検証した。最後に、導出コホートで得られた抗 MDA5 抗体陽性 DM に特徴的な末梢血サイトカインプロフィールの再現性を内部および外部検証コホートで確認し、末梢血 IFN レベルを変数としたクラスター解析により抗 MDA5 抗体陽性 DM 患者の臨床像および予後の層別化を試みた。

【結果】抗 MDA5 抗体陽性 DM 患者は IFN-β および IFN-λ3 レベルの上昇を特徴とする末梢血サイトカインプロフィールを示した。FCM による PBMC の解析では、CD14⁺⁺CD16⁻ (classical) および CD14⁺⁺CD16⁺ (intermediate) 単球の増加、また CD56^{dim}CD16^{pos}NK 細胞の減少が抗 MDA5 抗体陽性 DM 患者の特徴であった。特に、CD56^{dim}CD16^{pos}NK 細胞の減少が、血清 IFN-λ3 レベル上昇と強く相關した。I 型/III 型 IFN レベル上昇を特徴とする抗 MDA5 抗体陽性 DM の末梢血サイトカインプロフィールは、内部および外部検証コホートでも再現された。血清 IFN-α、β、λ3

レベルを変数とするクラスター解析により、抗 MDA5 抗体陽性 DM 患者は 3 つの亜集団（クラスター1、2、3）に分けられた。クラスター1は IFN- α 、 β 、 $\lambda 3$ の上昇がいずれも軽微で、クラスター2は IFN- $\lambda 3$ 単独の顕著な上昇を特徴とし、一方クラスター3は IFN- α および β の上昇が特徴で、IFN- $\lambda 3$ の上昇は軽度から中等度であった。各クラスター間で臨床徴候および予後を比較したところ、IFN- $\lambda 3$ 単独の上昇を特徴とするクラスター2の患者が、診断時に低酸素血症、RP-ILD を高頻度に併発し、短期の生命予後が不良となる傾向がみられた。

【結語】抗 MDA5 抗体陽性 DM 患者は I/III 型 IFN レベルの上昇を特徴とする特徴的な末梢血サイトカインプロフィールを呈した。末梢血 IFN- α 、 β 、 $\lambda 3$ レベルの組み合わせが、抗 MDA5 抗体陽性 DM 患者の予後予測に有用なバイオマーカーとなる可能性が示された。また、IFN- $\lambda 3$ 過剰産生の機序を追究することで、抗 MDA5 抗体陽性 DM における ILD の病態解明に寄与する可能性が示唆された。