

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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
DOI: 10.1038/s41598-025-10895-1

抗メラノーマ分化関連遺伝子 5(MDA5)抗体陽性皮膚筋炎(DM)は急速進行性間質性肺疾患を高頻度に併発し、短期の生命予後が極めて不良である。近年、抗 MDA5 抗体陽性 DM の病態において 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、筋炎間質性肺疾患(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、予後不良と関連することが最近の研究で示された。本論文において申請者は、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ァイルを明らかにすると共に、末梢血 IFN レベルによる患者の臨床像および予後の層別化を試みた。

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、抗合成酵素症候群、抗 TIF1- γ 抗体陽性 DM、全身性エリテマトーデス患者)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。まず導出コホートにおいて治療開始前の末梢血を使用し、cytometric bead array 法、酵素結合免疫吸着測定法、化学発光酵素免疫測定法による I 型 IFN(IFN- α 、 β)、II 型 IFN(IFN- γ)、III 型 IFN(IFN-λ3)を含む網羅的なサイトカイン解析、フローサイトメトリー(FCM)による末梢血単核球細胞の表面マーカー解析を行なった。次いで、導出コホートで得られた末梢血サイトカインプロファイルの再現性を内部および外部検証コホートで確認した。最後に、末梢血 IFN レベルを変数としたクラスター解析を行ない、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。

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ァイルを示した。FCM による解析では、CD56^{dim}CD16^{pos}NK 細胞の減少が抗 MDA5 抗体陽性 DM の特徴であり、その程度は末梢血 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ァイルは内部および外部検証コホートでも再現された。末梢血 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 つの亜集団に分けられた。クラスター1 は IFN- α 、 β 、λ3 の上昇がいずれも軽微で、クラスター2 は IFN-λ3 単独の顕著な上昇を特徴とし、クラスター3 は IFN- α および β の上昇が特徴で、IFN-λ3 の上昇は軽度から中等度であった。このうち、クラスター2 の患者が診断時に低酸素血症、急速進行性間質性肺疾患を高頻度に併発し、短期の生命予後が不良となる傾向がみられた。

以上より、末梢血 IFN- α 、 β 、λ3 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。

第二次審査では、抗 MDA5 抗体陽性 DM の臨床経過・予後・画像所見、血清 IFN-λ3 が診療における有用なバイオマーカーとなる可能性、IFN-λ3 が急速進行性間質性肺疾患を誘導するメカニズム、IFN-λ3 およびその受容体の発現分布と上流因子、IFN-λ3 を標的とした治療の可能性などについて質問があったが、いずれも本研究から得られた知見や文献的考察からの的確な回答が得られた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。