



Title	Classification of idiopathic interstitial pneumonias using anti-myxovirus resistance-protein 1 autoantibody
Author(s)	濱野, 芳匡
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/67072
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 濱野 芳匡			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	熊ノ御 淳
	副 査	大阪大学教授	荒瀬 尚
	副 査	大阪大学教授	田中 敏郎
論文審査の結果の要旨			
本研究は、難治性呼吸器疾患である慢性特発性間質性肺炎における、特発性非特異的間質性肺炎（INSIP）/特発性肺線維症（IPF）の2つの病型分類および疾患予後に関連する新しいバイオマーカーの特定およびその臨床的特徴を報告したものであり、Protein array 法による疾患特異的自己抗体を検索する基礎研究と、患者臨床データを用いた臨床研究が行われた。自己抗体を介した病態解明や、病型に対応した治療方針への関与など、将来的な臨床利用において大いに発展性が期待される内容であり、学位授与に相当するものと認められる。			

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	濱野 芳匡
論文題名 Title	Classification of idiopathic interstitial pneumonias using anti-myxovirus resistance-protein 1 autoantibody (抗myxovirus resistance-protein 1自己抗体を用いた特発性間質性肺炎の分類)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 ATS/ERS criteria (2013)により、慢性線維化性特発性間質性肺炎（Chronic fibrosing IIPs）はステロイド抵抗性で予後不良の特発性肺線維症（IPF）とステロイド感受性で比較的進展の緩徐な特発性非特異的間質性肺炎（INSIP）に分類される。しかし、臨床上鑑別困難なケースが多く、確定診断に外科的肺生検を要し、両疾患の分子学的差異も明確に示されていない。また、IPF、INSIPともに患者個々の自然経過は多彩で、後に慢性過敏性肺臓炎や膠原病関連肺疾患と診断されるsubgroupが含まれることがわかってきた。一方近年、amyopathic dermatomyositisにおける急速進行性間質性肺炎に関連した抗MDA5抗体や、レイノー症状や間質性肺炎を含む多彩な全身症状を呈する抗ARS抗体症候群における抗ARS抗体など、自己抗体がこれまでの形態学的分類とは異なった特徴的なsubgroupを区別することが知られている。これら新規発見自己抗体をcriteriaに含め、これまでUCTD-ILDやlung dominant CTDと言われてきた自己免疫関連間質性肺炎がIPAFとして2015年に新定義された。そこで、自己抗体の面からIPFとINSIPの違いを示すとともに、IPAFの概念を拡張するChronic fibrosing IIPs関連の非侵襲的バイオマーカーの発見を目的として、新規自己抗体の検索を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 生検にて診断確定されたIPF 10例、INSIP 10例に対してそれぞれ平均55ヶ月、121ヶ月のfollow-upを行ったところ、INSIP 2例が膠原病への進展が確認された。この2例を除いたIPF 10例、INSIP 8例に、コントロールとして、確定診断された自己免疫性肺蛋白症 10例、サルコイドーシス10例および健常人10例を加えた合計48例の血清サンプルに対し、8000以上のヒトタンパクに対する自己抗体の網羅的検索としてProtein Array法を行った。得られた結果から自己抗体のスコアリングを行い、Bioinformaticsの手法を用いて、IPF、INSIPそれぞれ40、51個の疾患特異的自己抗体群を特定した。さらにKEGG-pathway解析にてウイルス感染を含むそれぞれ7経路、13経路のpathwayを示し、これらにより両疾患が自己抗体の背景において異なることを明らかとした。次に、INSIP特異的自己抗体の上位群より、抗myxovirus resistance protein 1（MX1）抗体に着目した。MX1は、MDA5と同様に抗ウイルス活性をもつtype I IFN誘導タンパクであり、免疫染色により、正常肺組織においてII型肺胞上皮、クララ細胞、及び肺胞マクロファージへの局在を認めた。一方、間質性肺炎肺組織では、IPFとINSIPともに過形成肺胞上皮細胞および肺胞マクロファージに高発現が確認され、程度や分布に差を認めなかった。次に、血清中のIgG、IgA、IgM型の抗MX1抗体をそれぞれ定量可能なELISAを開発し、2014年2月～10月に阪大病院呼吸器内科外来を継続受診した臨床的慢性型IIPs 114例に対してCross-sectional studyを行った。結果、20/114例（17.5%）に抗MX1抗体陽性例を認め、既存の抗ARS抗体陽性例との重複を認めず、IPAF criteriaを満たす症例とも相関を認めなかった。抗体陽性群は、女性優位($p = 0.04$)で、下肺野優位かつ末梢優位というIPFにおける画像所見であるUIP patternの分布所見に乏しい($p = 0.04$)ことがわかった。さらに予後との関連を調べるため、2005～2009年に近畿中央胸部疾患センターにて気管支鏡を施行された84例のnon-IPFの診断時血清を用いてnested-case control studyを行った。20/84例（23.8%）に抗MX1抗体陽性を認め、5例のARS抗体陽性例を除外した79例において予後解析を行ったところ、間質性肺炎の重症度を示すILD-GAP scoreでの補正後、抗体陽性例は陰性例に比べて有意に予後良好であることが判明した。（$p = 0.037$） 〔総括(Conclusion)〕 本研究において、分子学的背景が曖昧であったIPFとINSIPが自己抗体プロファイルにおいて異なることがはじめて示された。また、Chronic fibrosing IIPsの中より、INSIP類似臨床像を持ち、予後良好因子となりえる抗MX1自己抗体を特定した。同抗体は既存のARS抗体との重複が極めて稀であり、non-IPAFの中にも相当数の陽性例を認めることから、今後IPAFの定義を拡大する可能性を持つと考えられる。議論の多い外科的肺生検の回避につながる非侵襲的バイオマーカーとして、既存の治療への反応性や膠原病への進展の可能性など、今後さらなる検討を要すると考えられる。	