

Title	筋炎特異自己抗体の病因的・臨床的意義と病態形成機序の解明
Sub Title	Pathogenic and clinical significance of myositis-specific autoantibodies
Author	平形, 道人(Hirakata, Michito)
Publisher	
Publication year	2011
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2010. )
JaLC DOI	
Abstract	多発性筋炎/皮膚筋炎(polymyositis /dermatomyositis : PM/DM)は、筋力低下を主徴とする慢性炎症性疾患で、その臨床像は多彩である。本疾患においても、種々の細胞成分に対する自己抗体が検出される。特に、PM/DMに特異的に見出される自己抗体(myositis-specific autoantibodies ; MSAs)は、診断、病型の分類、予後の推定、治療法の決定など臨床的に有用である。さらに、かかる自己抗体が標的とする自己抗原が細胞内の重要な生物学的機能を持つ酵素や調節因子であることが同定され、自己抗体産生機序を考える上で重要な知見となっている。本研究では、PM/DMにおける自己抗体(とくに、抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体や抗SRP抗体)とその臨床・免疫遺伝学的特徴および病理組織学的特徴の検討、抗SRP抗体の新たな測定法の開発、新たなMSAの同定、を行った。
Notes	研究種目 : 基盤研究(C) 研究期間 : 2008 ~ 2010 課題番号 : 20591194 研究分野 : 医歯薬学 科研費の分科・細目 : 内科系臨床医学・膠原病・アレルギー内科学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20591194seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20591194seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591194

研究課題名(和文)

筋炎特異自己抗体の病因的・臨床的意義と病態形成機序の解明

研究課題名(英文)

Pathogenic and Clinical Significance of Myositis-specific Autoantibodies

研究代表者

平形 道人 (HIRAKATA MICHITO)

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号：30199046

研究成果の概要(和文): 多発性筋炎/皮膚筋炎(polymyositis /dermatomyositis:PM/DM)は、筋力低下を主徴とする慢性炎症性疾患で、その臨床像は多彩である。本疾患においても、種々の細胞成分に対する自己抗体が検出される。特に、PM/DM に特異的に見出される自己抗体(myositis-specific autoantibodies; MSAs)は、診断、病型の分類、予後の推定、治療法の決定など臨床的に有用である。さらに、かかる自己抗体が標的とする自己抗原が細胞内の重要な生物学的機能を持つ酵素や調節因子であることが同定され、自己抗体産生機序を考える上で重要な知見となっている。本研究では、PM/DM における自己抗体(とくに、抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体や抗 SRP 抗体)とその臨床・免疫遺伝学的特徴および病理組織学的特徴の検討、抗 SRP 抗体の新たな測定法の開発、新たな MSA の同定、を行った。

研究成果の概要(英文): The inflammatory muscle diseases, polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are systemic connective tissue disorders characterized by chronic inflammation in skeletal muscle and involvement of various systemic organs. Myositis-specific antibodies (MSAs) are closely associated with characteristic clinical features and therefore provide us useful information for diagnosis, patient classification as well as predict of signs, symptoms of myositis, response to treatment, and prognosis. Recently the nature of the target MSA autoantigens has been characterized using molecular biology and proteomic techniques. However, the mechanism of development of MSAs remains unknown. For understanding the pathogenic mechanisms of PM/DM, it is important to elucidate the relationship between these MSAs and their associated clinical entities. We have studied the clinical, immunogenetic, and histopathological features associated with MSAs (especially, anti-SRP and anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies), developed the novel assay system for detecting anti-SRP antibodies, and identified novel MSA.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・膠原病・アレルギー内科学

キーワード：臨床免疫学

## 1. 研究開始当初の背景

膠原病患者血清には、種々の生命現象に関与する細胞内の酵素や調節因子に対する自己抗体が見出され、各々が特異的臨床像と密接に関連し、診断、病型分類、予後の推測など臨床的に有用であることが明らかとなっている。多発性筋炎・皮膚筋炎(PM/DM)患者血清においても、蛋白合成の調節因子であるアミノアシル tRNA 合成酵素(ARS), シグナル認識粒子(SRP)や核内転写因子である Mi-2 に対する筋炎特異自己抗体が報告されている。研究代表者は、分子生物学的手法などを用い、PM/DM における自己抗体を系統的に分析して(Arthritis Rheum.35:449,1992)以来、筋炎特異自己抗体と対応抗原の分子免疫学的性状とその関連する臨床病態を追究してきた(Arthritis Rheum.39:146,1996)。さらに、新たな ARS に対する自己抗体である、抗 KS(アスパラギン tRNA 合成酵素)抗体を世界に先駆けて発見し、その臨床的意義を明らかにした (J.Immunol.162:2315,1999;Arthritis Rheum.39:146,2007)。一方、DNA 修復や nucleosome remodeling に関与する DNA-dependent Protein Kinase ,PMS1 などに対する新たな自己抗体も同定した。しかし、これらの自己抗体の産生機序および PM/DM における各種病態の発症との関連は未だ不明な点が多い (Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 91:6904,1994; J.Clin.Invest.97:1417,1996)。

## 2. 研究の目的

本研究はかかる成績に基づき、PM/DM に特異的な自己抗体の産生機序およびその病態解明のために、(1)筋炎特異自己抗体を中心とする、筋炎の病態形成に関与する自己抗体 profile の追究、(2)各種筋炎特異自己抗体とその対応抗原の分子免疫学的性状の分析、(3)新たな筋炎特異自己抗体と関連する病態(臨床像/筋・筋外病変,免疫学的特徴)の検討、(4)筋炎特異自己抗体と関連する筋病変の免疫組織学的解析、(5)筋炎特異自己抗体産生の免疫遺伝学的背景の追究、を目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 筋炎特異自己抗体の同定とかかる自己抗体が認識する対応抗原の分析

リボ核蛋白(snRNP)に対する筋炎特異自己抗体が認識する核酸成分および蛋白成分の分析

筋炎特異自己抗体の同定とかかる自己抗体が認識する対応抗原の分析は、Lerner-Steitz に準じた。核酸成分の分析は、HeLa 細胞を RPMI 培地で  $6 \times 10^6$ /ml に調整した細胞浮遊液を用いた。蛋白成分の標識は、HeLa 細胞を、無メチオニン RPMI 培地に浮遊させ ( $2 \times 10^5$ /ml)、 $^{35}$ S-メチオニンを添加し、行った。

HeLa 細胞を NP-40 加 TBS(10mM Tris-HCL, 150mM NaCl, pH 7.4)で洗浄後、超音波破砕器で破砕し、遠心後その上血清を細胞抽出物として使用した。患者血清 IgG 結合 Protein A セファロースとアイソトープ標識 HeLa 細胞抽出物を反応させ、IPP 液(10mM Tris-HCL, 500mM NaCl, 0.1% NP-40, pH 8.0)で洗浄した。免疫複合体結合 Sepharose 粒子中の核酸成分はフェノール抽出後、7M 尿素-10%ポリアクリルアミドゲル電気泳動(PAGE)-銀染色、 $^{35}$ S 標識蛋白成分は SDS 抽出し、8~15%SDS-PAGE-オートラジオグラフィーで分析した。

核酸成分(RNA, DNA)に対する筋炎特異自己抗体の同定

HeLa 細胞抽出物をフェノール抽出の反復により脱蛋白し、全核酸成分を得る。患者血清 IgG 結合 Protein A-Sepharose とかかる核酸成分による免疫沈降反応を行い、核酸成分(tRNA, 7S RNA, U1/ U2 RNA, リボソーム RNA など)に対する筋炎特異自己抗体を同定した。

(2) 筋炎特異自己抗体と関連する臨床病態・免疫遺伝学的特徴の検討

筋炎特異自己抗体の臨床的特徴の検討  
教室および共同研究施設の 6,000 例の膠原病患者血清をスクリーニングし、(i)既知筋炎特異および関連自己抗体(抗 ARS{Jo-1 (HisRS);PL-7(ThrRS);PL-12(AlaRS);OJ(IleRS);EJ(GlyRS);KS(AsnRS)}抗体,抗 SRP 抗体,抗 Mi-2 抗体,抗 U1/U2 RNP 抗体,抗 Ku(p70/p80)抗体), (ii)新たな筋炎特異自己抗体(PMS1;PMS2;DNA-PKcs; Fer)など DNA 修復, nucleosome remodeling 関連分子に対する自己抗体を検出し、その出現頻度、関連する臨床像(臨床症状,病型分類,臨床経過,治療反応性,生命予後など)を分析した。

筋炎特異自己抗体産生と関連する免疫遺伝学的背景の分析

筋炎特異自己抗体陽性例および患者、健康人コントロール末梢血白血球より抽出したゲノム DNA を DRB1 ,DRB5 ,DQA1 ,DQB1 ,DPB1 各々に特異的なプライマーを用いて PCR 増幅した。次に、増幅 DNA を種々の制限酵素で切断し、その産物の大きさを比較検討し、対立遺伝子型を決定し、同抗体産生と関連する HLA クラス II 遺伝子を分析した。

(3) 新たな抗 SRP 抗体測定法を開発と臨床的有用性の検討

Sf9 細胞/baculovirus システムで発現したリコンビナント SRP-54kDa 蛋白(Direct AG, Germany)をピオチン化した後、抗原とした酵素免疫測定法(SRP-Elia),免疫プロット法を開発し、抗 SRP 抗体陽性血清と対照血清(PM

を含む各種膠原病患者血清, 健常人血清)を測定し, 従来の免疫沈降法の結果と比較検討した。さらに, SRP-Elia による抗 SRP 抗体陽性例の臨床特徴, 筋組織学的特徴, HLA クラス II 遺伝子についても検討した。

#### (4) 筋炎特異自己抗体と関連する筋病理組織像の解析

各種の筋炎特異自己抗体(抗 ARS{Jo-1(HisRS);PL-7(ThrRS);PL-12(AlaRS);OJ(IleRS);EJ(GlyRS);KS(AsnRS)})抗体, 抗 SRP 抗体, 抗 U1/U2 RNP 抗体など)陽性例の筋病理組織像(再生線維, 筋線維(type I, type IIb)萎縮, fiber type grouping, type I fiber 優位, ragged red fiber, rimmed vacuole)を, 特殊染色(アルカリホスファターゼ, PAS, NSE, ATPase, Gomori トリクローム変法, NADH-TR など)により, 詳細に分析した。

### 4. 研究成果

#### (1) 抗 SRP 抗体の臨床的特徴(臨床症状, 臨床経過, 治療反応性, 予後など)の解析

【結果】抗 SRP 抗体陽性 23 例中 21 例(91%)血清が筋炎を持ち, Bohan 分類で I 型:14 例, II 型:3 例, III 型:2 例, IV 型:2 例であった。抗アミノアシル tRNA 合成酵素(ARS)抗体と関連する, 間質性肺炎は 5 例(22%), 関節炎は 4 例(17%), レイノー現象は 1 例(4%)と低頻度であった。筋力低下は, 20 例中 12 例(60%)が徒手筋力検査で 3 以下であった。ステロイド減量中に, 19 例中 12 例(63%)が再燃し, 21 例中 8 例(38%)で免疫抑制薬が併用された。悪性腫瘍は 2 例(上咽頭癌, 肺癌), 重症筋炎と関連する嚥下障害は 3 例(14%)に併発した。筋炎の発症時期(季節)における有意差はなかった。抗 SRP 抗体陽性筋炎 11 例の筋病理所見を検討すると, 全例に壊死または再生像を認めたと, 11 例中 10 例で炎症細胞浸潤を認めず, type I fiber 優位を 11 例中 6 例(55%)に認めた。

【考察】抗 SRP 抗体は重症, 再燃性筋炎と関連することが明らかとなった。また, 抗 ARS 抗体と異なる臨床病態を形成し, 同抗体の産生機序の追究は PM の病態を解明する上で重要と考えられた。抗 SRP 抗体陽性筋炎例の筋病理組織像は炎症所見の明らかでない「壊死性筋症」が特徴的であるが, “type I fiber 優位”が注目された。同組織学特徴と同抗体の反応様式, 臨床病態との関連機序の解明が今後の課題である。

【結語】抗 SRP 抗体は重症, 再燃性筋炎と関連することが明らかとなった。また, 抗 ARS 抗体と異なる臨床病態を形成した。抗 SRP 抗体陽性筋炎例の筋病理組織像は炎症所見の明らかでない「壊死性筋症」が特徴的で, “type I fiber 優位”が注目された。

#### (2) 抗 SRP 抗体の新たな測定法の開発とその臨床的有用性に関する検討

【結果】RNA 免疫沈降法で 7SL-RNA と反応した全 18 例血清が, SRP-54 kDa 蛋白を抗原とした Elia 法で高力価陽性を示し, 免疫ブロット法でも確認された。一方, 抗 ARS 抗体や抗 U1 RNP 抗体など他の筋炎特異自己抗体陽性血清を含む対照血清は陰性を示した(図 1)。

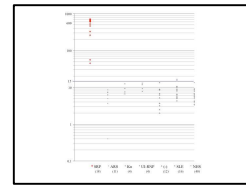


図 1

16 例中 14 例(89%)が, 筋炎を持ち, 14 例中 9 例(64%)がステロイド療法抵抗性筋炎であった。筋組織を詳細に検討し得た全 8 例が, 炎症性細胞浸潤のない壊死性筋炎の所見を示した。免疫遺伝学的背景の検討では, DR8 (DRB1 \*0802/\*0803)が健常人に比し, 高頻度であった(44% vs. 20%)。

【考察】抗 SRP 抗体の検出は, 煩雑な技術を要する RNA 免疫沈降法における 7SL-RNA との反応性により行われ, その測定は一部の研究施設に限られてきた。しかし, SRP-54 kDa 蛋白を抗原とする酵素免疫測定法(SRP-Elia)が, 簡便なスクリーニング検査として日常臨床に用いられる可能性が示唆された。また, 本法で同定された抗 SRP 抗体陽性例は, ステロイド療法に抵抗性を示す壊死性筋症サブセットと関連し, 従来の成績と一致し, その臨床的有用性も明らかとなった。今後, 本測定法を用い, 多数の膠原病症例のスクリーニング測定とともに, 抗 SRP 抗体価の定量的測定が可能となり, 同抗体と関連する新たな臨床像や病態の解析に役立つことが期待される。また, 本研究では主要エピトープが存在するとされる 54kDa 蛋白を抗原として用いたが, 免疫沈降法でより高頻度の反応性を示す, 他の SRP サブユニット蛋白を抗原とした測定系との比較検討も重要な課題と考えられる。

【結語】新たな SRP-Elia は, 簡便なスクリーニング検査として実用的であることが確認された。さらに, ステロイド療法抵抗性の壊死性筋症サブセットを形成する症例を同定し, その臨床的有用性が示された。

#### (3) 抗アミノアシル tRNA 合成酵素(amino-acyl tRNA synthetase; ARS)抗体と関連する臨床病態に関する検討

##### 抗 EJ(glycyl tRNA 合成酵素)抗体

【結果】18 例血清が, RNA 免疫沈降法で特徴的なパターンを示す glycyl tRNA<sup>gly</sup>, 蛋白成分の免疫沈降法で 75kDa 蛋白と反応し, かかる 18 例が抗 EJ 抗体陽性と同定された。抗 EJ 抗体陽性例の臨床特徴を検討すると, 男女

比は 15:3 と女性に多く、平均発症年齢は 52.1 (23~74)歳であった。筋炎を 10 例に認めたが、その中で 9 例が DM 皮疹を持っていた。全 18 例が ILD を持ち、抗 ARS 抗体に特徴的とされる関節炎を 15 例(83%)、発熱を 13 例(72%)、レイノー現象を 6 例(33%)に認めたが、悪性腫瘍は一例も合併しなかった。診断は DM:9 例、特発性間質性肺炎(iILD):7 例、PM:1 例、関節リウマチ:1 例であった。ILD の臨床経過は、2 例が急性型、1 例が慢性型急性増悪であったが、15 例が慢性型を示した。ILD の病変部位は全例が下肺野を中心とし、大多数の症例が拘束性障害と肺拡散能の低下を示した。VATS/TBLB による肺組織所見は、NSIP、UIP が特徴的であった。HLA クラス II 遺伝子の検討では、DRB1\*0405-DQA1\*0303-DQB1\*0401 ハプロタイプが 11 例中 5 例(45%)と高頻度であったが、健常人コントロールと有意差を認めなかった。

【考察】抗 ARS 抗体陽性例の臨床特徴は、その中で多数を占める抗 Jo-1 抗体陽性例の臨床特徴から、ILD を併発する PM と関連する均質な病像を呈するとされてきた。しかし、近年、抗 KS 抗体のように、筋炎よりむしろ ILD と密接に関連する抗 ARS 抗体の存在が明らかとなり、各抗体特異性による関連病像の相違も示されている。本研究により、抗 EJ 抗体は筋炎などの膠原病の臨床特徴を持たない iILD 症例にも検出されること、大多数の抗 EJ 抗体陽性筋炎例では DM 皮疹を有することが特徴と考えられた。今後、症例の集積により同抗体の臨床像をより明確にするるとともに、その産生機序の追究が病因解明に重要な課題と考えられた。

【結語】抗 EJ 抗体は ILD、関節炎、筋炎と密接に関係し、筋炎においては DM が特徴的であった。

#### 抗 PL-12(alanyl tRNA 合成酵素)抗体

【結果】8 例血清が RNA 免疫沈降法で特徴的なパターンを示す tRNA<sup>ala</sup>と蛋白成分の免疫沈降法で 110kDa 蛋白と反応し、これらの 8 例が抗 PL-12 抗体陽性と同定された(図 2:代表 5 例血清)。

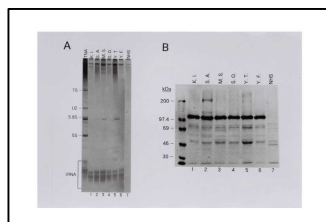


図 2

診断は、6 例が特発性間質性肺炎(iILD)、2 例が限局型強皮症であった。iILD 1 例に軽度の CK 上昇を認めたが、筋力低下はなく、PM/DM と診断されなかった。間質性肺炎を全例に認めたが、その臨床経過は慢性型であった。多発関節炎、レイノー現象を各 5 例(63%)、発熱を 6 例(75%)に認めた。HLA クラス II の検討では、8 例中 5 例(63%)が

DRB1\*1501-DQA1\*0102-DQB1\*0602 を持ち、健常人(9%)に比べ、高頻度であった(p<0.01, OR 17.5)。

【考察】抗 ARS 抗体陽性例は、「ILD を合併する筋炎」という均一の病像と関連するとされてきたが、教室では従来の研究で、抗 EJ 抗体と皮膚筋炎、抗 KS 抗体と ILD との密接な関連など、各抗 ARS 抗体の臨床特異性を明らかにしてきた。本研究により、抗 PL-12 抗体陽性例が筋炎より慢性型 ILD とより密接に関連し、免疫遺伝学的背景として DRB1\*1501(DR2)-DQA1\*0102-DQB1\*0602 を高頻度を持つことが明らかとなった。これまでの検討で、抗 Jo-1 抗体と DR4 との相関を報告してきたが、ILD と関連する抗 PL-12 抗体、抗 KS 抗体と DR2 との関連が注目された。抗 ARS 抗体関連臨床像の発症に対し、抗体特異性だけでなく、免疫遺伝学的背景の関与が示唆された。

【結語】抗 PL-12 抗体は、抗 KS(アスパラギン tRNA 合成酵素)抗体と同様、多発関節炎などの肺外症状を持つ間質性肺炎と密接に関連し、その発症に免疫遺伝学的背景の関与が示唆された。

#### (4) 筋炎特異自己抗体の筋組織学的特徴に関する研究

【結果】PM/DM25 例の自己抗体 profile は、免疫沈降法により、PM/DM25 例中、抗 ARS 抗体:9 例、抗 SRP 抗体:11 例、抗 RNP 抗体:5 例と同定された。抗 ARS 抗体の筋組織像(図 3):筋の壊死・再生所見を 5 例、および炎症性細胞浸潤を 4 例に認めた。Type 1 fiber 優位は 1 例にのみ認めた。一方、type 2B fiber atrophy を 77%と高頻度に認めた。抗 SRP 抗体の筋組織像(図 4):全例に壊死または再生像を認めたが、炎症性細胞浸潤は 1 例にのみ認めた。一方、type 1 fiber 優位を 55%に認めた。抗 U1 RNP 抗体の筋組織像:全 5 例に炎症性細胞浸潤、筋の壊死・再生像がみられたが、type 1 fiber 優位は 1 例(20%)にのみ認めた。

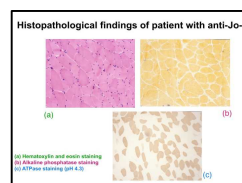


図 3

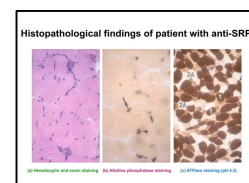


図 4

【考察】抗 ARS 抗体陽性例の筋炎は、ステロイド反応性が比較的良好とされているが、欧米では治療反応性不良で再燃傾向を示すとする報告もある。本研究では、筋障害の程度が軽度な筋炎像で、軽度の筋力低下との関連が示唆された。一方、抗 SRP 抗体陽性例では、壊死・再生像を全例に認めたものの炎症性細胞浸潤がなく、type 1 fiber 優位が特徴的であった。Type 1 fiber 優位は筋ジストロフィーに

特徴的にみられる所見とされ、炎症所見の乏しい点と併せ、抗 SRP 抗体とステロイド抵抗性筋炎・再燃性筋炎との関連性を示す重要な所見と考えられた。また、抗 RNP 抗体陽性全例に炎症性細胞浸潤を認めるとともに、type 1 fiber 優位が低頻度であり、抗 RNP 抗体陽性筋炎がステロイド反応性良好である臨床特徴に一致する所見と考えられた。

【結語】抗 ARS 抗体は障害の軽度な筋炎、抗 SRP 抗体は壊死・再生はあるものの、炎症所見の乏しい治療抵抗性筋炎、抗 RNP 抗体は炎症性細胞浸潤が高度な筋炎、と関連し、MSA の特徴的筋組織所見との関連性が示唆された。今後、検討症例を集積し、免疫組織化学的検討を含む詳細な解析が必要と考えられた。

#### (5) 新たな筋炎特異自己抗体の同定

【結果】代表的 tRNA 関連自己抗体である、抗 ARS 抗体の関連病態は検討されてきたが、他の tRNA 関連抗体については不明である。本研究は、tRNA 関連自己抗体とされる抗 Fer 抗体を同定し、その臨床的特徴を検討した。

抗 Fer 標準血清  
と同一パターン  
の tRNA 成分

(図 5)と 48kDa 蛋白を免疫沈降する 5 例(米国人 3 例、日本人 2 例)

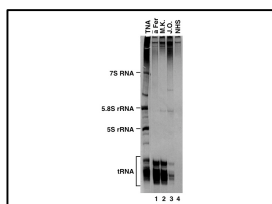


図 5

血清が見出された。米国人 3 例の診断は、限局性筋炎で発症した非定型的筋炎 1 例、定型的筋炎 1 例、筋炎を伴わない重複症候群 1 例、日本人例はループス腎炎を持つ SLE 2 例であった。抗 ARS 抗体と異なり、間質性肺炎は一例にも認めなかった。日本人 SLE 2 例では、自己抗体 profile switch(経時的变化)が観察された。

【考案】抗 ARS 抗体をはじめとして tRNA 関連自己抗体は、筋炎や間質性肺炎と関連する自己抗体として報告されてきた。抗 ARS 抗体の関連病態は注目されてきたが、他の tRNA 関連抗体については不明である。本研究は、Elongation factor 1 に対する抗 Fer 抗体を検索し、その臨床的特徴を検討した。抗 Fer 抗体陽性の米国人 3 例は、筋炎 2 例、重複症候群 1 例であったが、日本人例は腎症 SLE 2 例で、異なる臨床特徴であった。tRNA 関連自己抗体であるが、抗 ARS 抗体と異なり、間質性肺炎は一例にも認めなかった。日本人 SLE 2 例では、自己抗体 profile switch が観察され、自己抗体産生機序との関連が注目された。

【結語】抗 Fer 抗体は筋炎だけでなく、SLE にも検出されることが明かとなった。さらに、症例の集積と臨床病態の解析が必要である。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 21 件)

英文論文 (査読あり)

Kaneko Y., Suwa A., Hirakata M., Ikeda Y., Kuwana M. Clinical associations with autoantibody reactivities to individual components of U1 small nuclear ribonucleoprotein. *Lupus* 19(3): 307-12, 2010 Mar.

Shimane K., Kochi Y., Horita T., Ikari K., Amano H., Hirakata M., Okamoto A., Yamada R., Nyozuzen K., Suzuki A., Kubo M., Atsumi T., Koike T., Takasaki Y., Momohara S., Yamanaka H., Nakamura Y., Yamamoto K. The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum.* 62(2): 574-9, 2010 Feb.

Takada T., Hirakata M., Suwa A., Kaneko Y., Kuwana K., Ishihara T., Ikeda Y. Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. *Mod. Rheumatol.* 19(2):156-164, 2009

Suwa A., Hirakata M., Kaneko M., Sato M., Suzuki Y., Kuwana M. Successful treatment of refractory polymyositis with the immunosuppressant mizoribine: Case report. *Clinical Rheumatol.* 28(2): 227-229, 2009 Feb.

Takizawa Y., Inokuma S., Tanaka Y., Saito K., Atsumi T., Hirakata M., Kameda H., Hirohata S., Kondo H., Kumagai S., Tanaka Y. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: Multicenter survey in a large patient population. *Rheumatology* 47(9): 1373-1378, 2008 Sep.

Tokuda H., Sakai F., Yamada H., Johkoh T., Imamura A., Dohi M., Hirakata M., Yamada T., Kamatani N., Kikuchi Y., Sugii S., Takeuchi T., Tateda K., Goto H. Clinical and radiological features of pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and pneumocystis pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. *Intern Med.* 47(10): 915-23, 2008 May.

和文論文 (査読なし)

平形道人: 抗 SRP 抗体の新たな測定法とその有用性. *リウマチ科*, 45(2):139-144, 2011 年 2 月.

平形道人: 抗ミトコンドリア抗体. *Medicina*, 47(11):460-462, 2010 年 10 月.

平形道人: 重要な臨床病態と適切な治療/多発性筋炎・皮膚筋炎. カレントセラピー 28(10):31-38, 2010年10月

平形道人, 諏訪昭: 抗Ku抗体. 日本臨床. 68巻増刊6(血液・尿化学検査, 免疫学的検査第7版(3)):572-574, 2010年6月

平形道人: 抗PL-7抗体、抗PL-12抗体およびその他の抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体. 日本臨床. 68巻増刊6(血液・尿化学検査, 免疫学的検査第7版(3)):555-559, 2010年6月

平形道人: 抗Jo-1(ヒスチジルtRNA合成酵素)抗体. 日本臨床. 68巻増刊6(血液・尿化学検査, 免疫学的検査第7版(3)):551-554, 2010年6月

平形道人: 筋疾患の治療/多発性筋炎・皮膚筋炎. からだの科学 265:180-185, 2010年5月

平形道人: 炎症性筋疾患における血清中 BAFF の臨床的意義. リウマチ科.43(5):521-525, 2010年5月

平形道人: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体は筋炎と関連しているか. 分子リウマチ治療 3(1):1-6, 2010年3月

平形道人: 代表的な自己免疫疾患/多発性筋炎・皮膚筋炎. Cefiro「特集自己免疫疾患」10号秋:25-32, 2009年10月

平形道人: 最新・自己免疫疾患 Update-研究と治療の最前線/多発性筋炎・皮膚筋炎. 医学のあゆみ 230(9):737-745, 2009年8月

平形道人: 薬の選び方・使い方のエッセンス/多発性筋炎・皮膚筋炎. 治療(4月増刊号)91:1185-1191, 2009年4月

平形道人: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS)抗体とその臨床的意義-抗ARS抗体関連肺病変など-. 日本胸部臨床 67(5):359-369, 2008年5月

平形道人: 膠原病における自己抗体. 臨床検査 52(5):504-510, 2008年5月

平形道人: 処方計画法「多発性筋炎・皮膚筋炎」. 総合臨床(増刊), 57:1299-1304, 2008年4月

〔学会発表〕(計6件)

国外発表

Hirakata M, Takada T, Suwa A, Hardin JA. Development of the novel assay system detecting anti-SRP autoantibodies: The clinical, histopathological and immunogenetic features in Japanese patients. 73rd Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2009 Oct 19, Philadelphia. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Suwa A, Hirakata M, Inada S, Kuwana M. MDA5(Melanoma-Differentiation-Associated Gene 5) as an autoantigen

recognized by anti-CADM-140 antibody in patients with clinically amyopathic dermatomyositis. 72nd Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008 Oct 29, San Francisco.

Hirakata M, Takada T, Kaneko Y, Kuwana M. Clinical features are governed by immunogenetic background in Japanese patients with anti-aminoacyl tRNA synthetase autoantibodies. 72nd Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008 Oct 26, San Francisco.

国内発表

平形道人, 高田哲也, 金子祐子, 竹内 勤: 新たな抗SRP抗体測定法の開発とその臨床的有用性に関する研究. 第53回日本リウマチ学会総会, 2010年4月22日, 東京

平形道人, 諏訪昭, 高田哲也, 井上有美子, 金子祐子, 桑名正隆: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素(ARS)抗体陽性例における臨床像と免疫遺伝学的背景との関連に関する研究. 第53回日本リウマチ学会総会, 2009年4月24日, 東京.

平形道人, 諏訪昭, 高田哲也, 香月有美子, 金子祐子, 佐藤慎二, 桑名正隆: 抗KS(asparaginyl tRNA 合成酵素:AsnRS)抗体の臨床・免疫遺伝学的特徴に関する研究. 第52回日本リウマチ学会総会, 2008年4月22日, 札幌.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等  
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平形 道人 (HIRAKATA MICHITO)

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号: 30199046

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし