

多発性筋炎/皮膚筋炎症例の末梢血リンパ球サブセット解析

研究分担者 上阪等 東京医科歯科大学医学部医学科 教授

研究協力者 高村聡人 東京医科歯科大学医学部医学科 助教

研究要旨 初発・無治療の多発性筋炎・皮膚筋炎について、Flow cytometer による末梢血リンパ球分画解析を行った。計 17 症例と健常者の比較により、多発性筋炎・皮膚筋炎症例の末梢血では CD4 陽性 T 細胞、特に central memory CD4 陽性 T 細胞が多く naïve memory B 細胞が少ないことが明らかとなった。また、各臓器傷害の有無による比較では、間質性肺炎合併例において非合併例と比して濾胞性 T 細胞およびメモリー B 細胞が少ないことが明らかとなった。これらの末梢血リンパ球分画の異常が病態に関与している可能性が考えられ、疾患予後予測因子や治療標的となることが期待される。

A. 研究目的

多発性筋炎 (PM)・皮膚筋炎 (DM) はいずれも骨格筋を傷害する炎症性筋疾患である。古くよりその病理学的知見に基づき、PM は CD8 陽性 T 細胞、DM は CD4 陽性 T 細胞によってもたらされると考えられている。しかしながら、PM・DM は骨格筋傷害に加えて皮膚傷害 (皮疹)・肺傷害 (間質性肺炎) を三徴候とする疾病であり、骨格筋の病理組織像のみから病態を理解することは困難であると言える。そこで本研究では、患者末梢血中におけるリンパ球分画を解析することで、その病態を全身的に評価・解析する。さらに、肺傷害・筋傷害・皮膚傷害の有無とリンパ球分画の比較を行うことで、各々の傷害に関わる免疫異常の存在を明らかとし、将来的には重症度や治療抵抗性の予測因子となりうるかを検証する。

B. 研究方法

初発の PM・DM・Amyopathic DM (ADM) 患者を対象とし、同意取得の後に末梢血を採取した。対象とする症例は、それぞれ 1992 年厚生省自己免疫疾患調査研究班の提唱する診断基準および Sontheimer らの提唱する ADM 診断基準 (Dermatol, 1993) に則って診断された症例とし、対象群には健常者を用いた。細胞表面マーカーは Human Immunology Project Consortium (HIPC) の提唱するフローチャートに則って選定し、10 カラー Flow cytometer

を用いて解析を行った (図 1)。

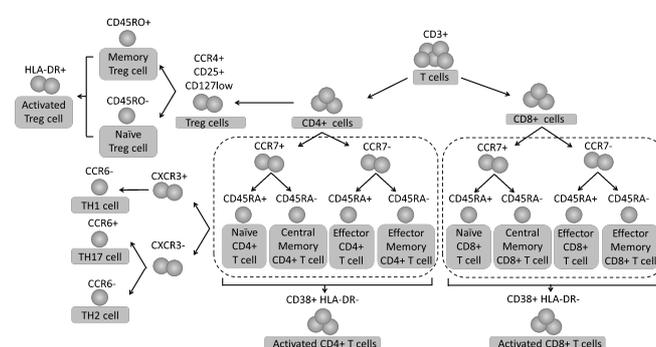


図 1) HIPC による T 細胞分類フローチャート

(倫理面への配慮)

ヒト検体を用いる解析として、本学医学部倫理審査委員会の承認を得て行った。また、検体採取に際しては同意書を用いた患者同意取得を厳守した。

C. 研究結果

平成 25 年 1 月から平成 26 年 12 月に当科に入院した初発・無治療の PM4 例、DM10 例、ADM3 例の計 17 症例について解析を行った。間質性肺炎合併例は 7 例 (いずれも DM・ADM)、悪性腫瘍合併は 3 例 (DM2 例・ADM1 例) であった。

Flow cytometry による解析の結果、PM/DM/ADM 症例は健常者に比べて CD4 優位であった (図 2)。

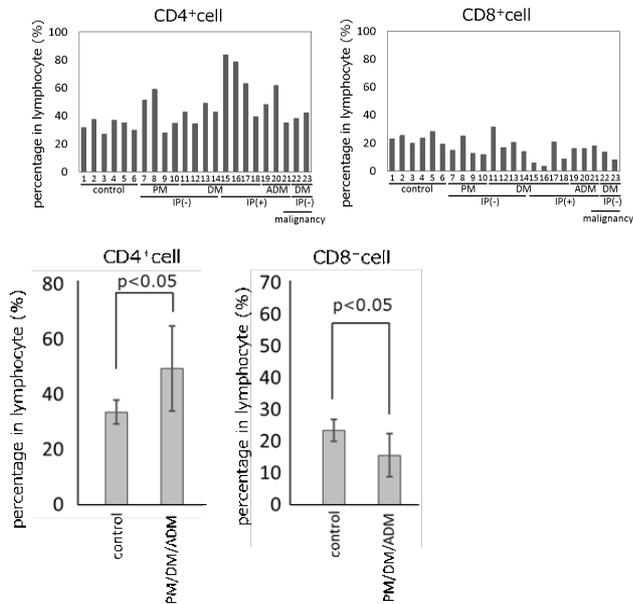


図 2) CD4+T 細胞、CD8+T 細胞

特に Central memory CD4+細胞が多く、naïve CD8+細胞が少なかった。(図 3、図 4)

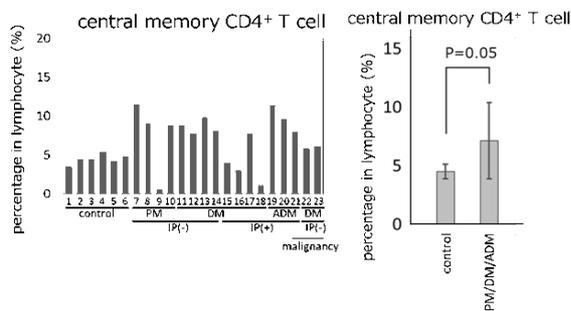


図 3) Central memory CD4+T 細胞

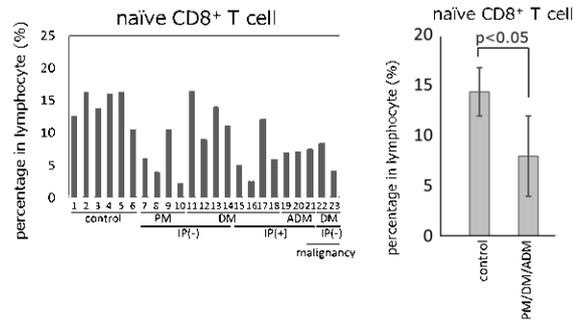
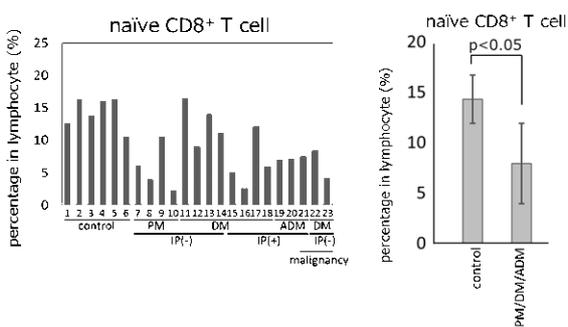


図 4) naïve CD8+T 細胞

また、健常者に比して制御性 T 細胞が多い傾向を認めた(図 5)

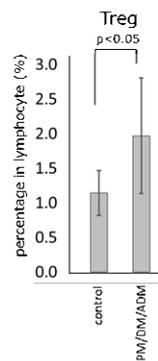


図 5) 制御性 T 細胞

間質性肺炎合併例と非合併例の比較では、間質性肺炎合併例において濾胞性 T 細胞、memory B 細胞が少ないことが明らかとなった(図 6)

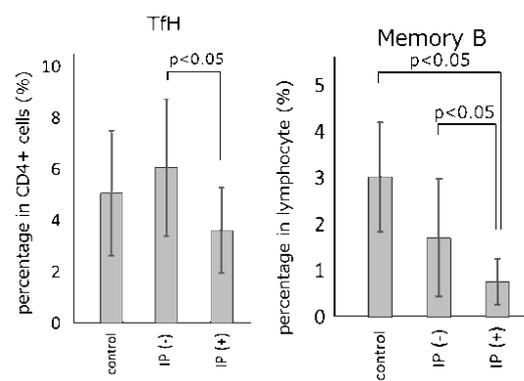


図 6) 濾胞性 T 細胞、memory B 細胞

D. 考察

PM/DM/ADM 症例では健常者と比べて CD4 陽性細胞優位であり、特に central memory CD4+T 細胞が多いことが明らかとなった。このことから、

これらの免疫異常が炎症性筋疾患の病態形成に重要な役割を担っていることが示唆された。

また、傷害臓器別の解析により、間質性肺炎合併例において非合併例に比して末梢血中の濾胞性T細胞・memory B細胞が少ないことが明らかとなった。これらの細胞が肺傷害の病態に関与している可能性が考えられ、難治性で重篤な病態である間質性肺炎の予後予測因子や新たな治療標的となることが期待される。

E. 結論

細胞表面マーカーの解析により、炎症性筋疾患における末梢血リンパ球分画異常を明らかにした。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし