HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Prognostic role of interferon-λ3 in anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated interstitial lung disease

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 深田, 充輝 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000393

博士（医学）深田　充輝
論文題目
Prognostic role of interferon-λ3 in anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated interstitial lung disease
（抗 MDA-5 抗体陽性皮膚筋炎関連間質性肺疾患におけるインターフェロン-λ3 の予後予測における役割）

論文の内容の要旨
［はじめに］
特発性炎症性筋疾患は、筋症状と皮膚や肺などの筋外症状を特徴とする自己免疫疾患であり、多発性筋炎（PM）と皮膚筋炎（DM）が主なサブタイプである。間質性肺疾患（ILD）はPM/DMに高頻度に認められる筋外症状である。PM/DMに伴う ILD（PM/DM-ILD）は生命予後に大きな影響を与えるため、疾患重症度や予後を適切に評価できる指標の確立が望まれている。これまでの研究で、抗メラノーマ分化関連遺伝子 5（MDA5）抗体は，DM-ILD 患者の 30%から 50%に存在し、急性型 ILD の発症や高い死亡率に関連していることが報告されている。しかし、抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD の臨床経過は多彩であり、その予後予測マーカーは十分に開発されていない。インターフェロン-λ3（IFN-λ3）は、上皮組織で抗ウイルス作用を発揮する III 型インターフェロンの一つである。近年、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性疾患や COVID-19 患者で血清 IFN-λ3 値が上昇することが報告されている。本研究では、2 つの異なる PM/DM-ILD コホートを用いて、血清 IFN-λ3 値が PM/DM-ILD 患者で上昇するか否か検討した。さらに、抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD 患者において、予後予測マーカーとしての血清 IFN-λ3 の臨床的意義を解析した。
［患者ならびに方法］
本後方視的研究では，2 つのコホートからなる計 221 名の PM/DM-ILD 患者を対象とした（浜松コホート：浜松医科大学医学部附属病院又は関連病院で診断された PM/DM-ILD 患者 155 名、検証コホート：日本医科大学附属病院または公立陶生病院で診断された PM/DM-ILD 患者 66 名）。健常人 38 名をコントロールとした。PM/DM の診断は Bohan と Peter の診断基準、または 2017 年欧州リウマチ学会/アメリカリウマチ学会分類基準に基づいて行った。ILD は、呼吸器症状、身体所見、胸部高分解能 CT 所見、肺機能検査に基づいて診断された。PM/DM-ILD 患者 221 名の診断時血清と健常人 38 名の血清を用いて、血清 IFN-λ3 値を測定した（SYSMEX IFN-λ3 アッセイキットを使用）。PM/DM-ILD 患者において、血清 IFN-λ3 値と臨床像や予後との関連を解析した。抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD 患者、抗アミノアシル tRNA 合成酵素（ARS）抗体 DM-ILD 患者、コントロール（COPD 患者）の肺病理組織標本を用いて、IFN-λ3 の免疫蛍光染色を評価した。本研究

は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を得て行われた（18-030）。

［結果］

血清 IFN-λ3 値は、PM/DM-ILD 患者においてコントロールと比べて有意に高値であった。PM/DM-ILD 患者を、抗 MDA5 抗体陽性例、抗 ARS 抗体陽性例、抗体陰性例の 3 群に分けて、血清 IFN-λ3 値を比較解析した。その結果、両コホートにおいて、血清 IFN-λ3 値は抗 MDA5 抗体陽性例でのみ高値であり、血清 IFN-λ3 値は抗 MDA5 抗体陽性例で特異的に上昇することがわかった。次に、抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD 症例（79 例）において、血清 IFN-λ3 の中央値（120 pg/mL）をカットオフ値とし、血清 IFN-λ3 高値群（>120 pg/mL）と低値群（=<120 pg/mL）の 2 群で生存を比較解析すると、高値群は低値群と比較して有意に予後不良であった。また、抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD 症例（79 例）における予後因子解析（Cox 回帰分析）では、高齢、PaO_2 低値、血清 IFN-λ3 高値は，有意に予後不良と関連していた。これらの結果に基づき、抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD 症例（79 例）において、年齢、PaO_2、血清 IFN-λ3 のそれぞれの中央値を用いて、高齢（>53 才）、低酸素血症（PaO_2 < 75 Torr）、血清 IFN-λ3 高値（>120 pg/mL）の 3 つのリスクファクターを規定し，それらの保有数で 3 群に分け生存率を比較解析した。その結果、3 群において予後が層別化された（1 年生存率 : リスクファクター 0〜1 個保有（36 例）; 97%，2 個保有（26 例）； 76%、3 個保有（17 例）; 22%）。肺組織切片における IFN-λ3 の免疫蛍光染色では、抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD 患者において、マクロファージ、気道上皮細胞に加えて、胸膜領域や肺内静脈に IFN-λ3 の発現を認めた。

［考察］

本研究により、血清 IFN-λ3 値は PM/DM-ILD において抗 MDA5 抗体陽性例で特異的に上昇することを見出した。また、予後因子解析により、血清 IFN-λ3 値は抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD において予後不良に関連することが示された。さらに、年齢、血清 IFN-λ3 値、PaO_2 値に基づくリスク分類により、抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD 患者の予後の層別化が可能となった。以上の結果より、血清 IFN-λ3 は、抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD 患者における重症度評価や死亡リスク予測において有用なバイオマーカーであると考えられた。

抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD 患者の肺組織において、IFN-λ3 はマクロファージ、気道上皮細胞に加え、胸膜領域や肺内静脈で発現することが観察された。MDA5 はウイルス RNA に対する重要な細胞内センサーであり、その発現は RNA ウイルスにより誘導される。また、ウイルス感染は気道上皮細胞における IFN-λ3 発現を誘導することが知られている。抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD において IFN-λ3 発現が増加する機序は未解であるが、ウイルス感染などの外因性要因や、内因性要因が関与している可能性がある。抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD の病態形成における IFN-λ3 の関連について、さらなる研究が必要である。また、IFN-λ3 と I

型 IFN（IFN-α/β）との関連や、治療経過における血清 IFN-λ3 値の変化も今後の重要な研究課題である。

［結論］

血清 IFN-λ3 値は、抗 MDA5 抗体陽性 DM-ILD において、予後不良が予測されるハイリスク患者を同定するための有用なバイオマーカーであると考えられる。