

京都大学教育研究振興財団助成事業
成果報告書

2024 年 6月 21日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会長 藤 洋作 様

所属部局・研究科 京都大学医学部附属病院 免疫膠原病内科

職名・学年 医員

氏 名 納田 安啓

助成の種類	令和6年度 ・ 国際研究集会発表助成			
研究集会名	ヨーロッパリウマチ学会			
発表形式	<input type="checkbox"/> 招待 ・ <input type="checkbox"/> 口頭 ・ <input checked="" type="checkbox"/> ポスター ・ <input type="checkbox"/> その他(
発表題目	THE ROLE OF CX3CL1/CX3CR1 AXIS IN THE PATHOGENESIS OF ANTI-MELANOMA DIFFERENTIATION-ASSOCIATED GENE 5 ANTIBODY-POSITIVE DERMATOMYOSITIS			
開催場所	オーストリア ウィーン Messe Wien Exhibition and Congress Center			
渡航期間	2024年 6月 9日 ～ 2024年 6月 15日			
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()			
会計報告	交付を受けた助成金額	350,000円		
	使用した助成金額	350,000円		
	返納すべき助成金額	0円		
	助成金の使途内訳	費目	金額(円)	
		航空運賃	298,340	
		宿泊費	13,860	
		滞在費	37,800	
		学会参加費	0	
その他		0		
	以上に助成金を充当			
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) この度は当財団の助成に大変感謝申し上げます。この機会を活かしてさらに研究活動に励みたいと思います。			

成果報告書 / 納田 安啓

この度は貴財団の国際研究集会発表助成をいただきましたこと誠に感謝申し上げます。私は、この度ヨーロッパリウマチ学会 2024 年に参加し、

「THE ROLE OF CX3CL1/CX3CR1 AXIS IN THE PATHOGENESIS OF ANTI-MELANOMA DIFFERENTIATION-ASSOCIATED GENE 5 ANTIBODY-POSITIVE DERMATOMYOSITIS」という演題でポスター発表を行いました。

抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎は、臨床的に無筋炎型の皮膚筋炎であり、急速進行性の間質性肺炎を特徴とした予後の非常に悪い疾患です。当科からの報告により早期からの大量グルココルチコイド+カルシニューリン阻害薬+エンドキサン静注療法の 3 剤併用療法により予後は改善しましたが、その病態はいまだにはっきりしていません。近年、抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎をはじめとした皮膚筋炎において、1 型インターフェロンの活性化や単球/マクロファージの組織浸潤が示され、その病態への関連が注目されております。また、単球の組織への浸潤において、CX3CL1(フラクタルカイン)とその受容体である CX3CR1 が非常に重要であり、多発性筋炎や皮膚筋炎また多くの膠原病リウマチ性疾患において病態との関連が報告されております。我々はまず、抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎と抗 ARS 抗体症候群、健常者コントロールの PBMC を用いて、単球に焦点を当て FACS 解析を行いました。抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎患者の末梢血では、CD16 陽性細胞の割合が健常者よりも多いことを示しました。次に、抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎患者の血清中のフラクタルカインの濃度と抗 MDA5 抗体陰性の筋炎患者の血清中のフラクタルカインの濃度を比較し、抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎患者のフラクタルカイン濃度が有意に高いことをしめしました。さらに、抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎患者を重症例(死亡例と血漿交換療法が必要となった患者)と非重症例に分けてフラクタルカインの濃度を経時的に比較すると、重症例においては 3 剤併用療法にも関わらずフラクタルカインの血清濃度が低下せず、上昇傾向にありました。次に、皮膚組織、肺組織における CX3CR1 受容体を発現した単球/マクロファージの浸潤を調べるために、免疫染色を用いて病理組織学的に評価を行いました。抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎患者の皮膚組織において CD16+CX3CR1+CD68+のマクロファージが健常コントロールの皮膚組織と比較して有意に高く、肺組織においても、CD206 陽性のみだけでなく、CD14 や CD16、CD68、CX3CR1 陽性のマクロファージの浸潤が確認されました。次に、フラクタルカインの組織における発現を評価するために ISH を行いました。抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎患者の皮膚において、表皮にフラクタルカインが抗 ARS 抗体症候群や健常コントロールと比較して高発現しており、真皮細胞においても同様の傾向でありました。また、抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎患者の肺組織においても肺胞上皮細胞や気管上皮細胞にフラクタルカインが高発現していました。

最後に、1 型インターフェロン誘導性遺伝子である MxA の発現を病理組織学的に評価しました。抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎患者の皮膚組織においては、CD16 陽性細胞や表皮に

MxA は高発現しており、肺組織においてもマクロファージや肺胞上皮細胞に高発現をしていました。これらの結果より、CX3CR1 陽性のマクロファージが組織に多く浸潤し、その遊走において皮膚や肺の上皮細胞からのフラクタルカイン産生が非常に重要であり、またマクロファージだけでなく上皮細胞も 1 型 IFN が活性化しており、フラクタルカイン/CX3CR1 軸とマクロファージ、1 型インターフェロンの相互作用が、抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎の病態と深く関連していることが示されました。

学会のポスター発表では、海外の研究者と積極的に交流をはかることができました。特に海外で病理組織染色を行っている研究者と組織染色方法の違いや海外の抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎患者の治療方法やその予後など、さまざまな議論や情報交換を行うことができたことは非常に重要なことであったと考えています。

他の演者のポスター発表やセッションを聴講いたしました。特に私の研究分野である、特発性炎症性筋炎の病態や分類基準、治療法などに関する最新の知見に触れることができ、とても貴重な経験となりました。この経験を日常診療に役立てたいと思っております。