

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 本田 真也

〔題名〕

Jo-1 antibodies from myositis induce complement-dependent cytotoxicity and TREM-1 upregulation in muscle endothelial cells

(Jo-1 抗体は筋血管内皮細胞の補体依存性細胞死と TREM-1 の亢進をもたらす)

〔要旨〕

特発性炎症性筋疾患（IIM）は自己免疫機序を背景とした疾患であり、自己抗体や筋病理所見から分類分けがなされる。IIM の筋病理では、血管周囲への炎症細胞の集簇や筋内鞘小血管への補体沈着がみられることがあり、筋微小血管が炎症のターゲットになっていることが想定されるが、詳細な病態機序は解明されていない。また、自己抗体に関しても、抗体そのものに病原性があるかはいまだ不明である。IIM の病態を解明するためには細胞生物学的側面からアプローチが必要であり、近年、我々はヒトの筋微小血管内皮細胞株（TSM15）の樹立に成功した。本研究では、TSM15 を使用し、IIM 患者由来の IgG が TSM15 に結合し、影響を与えることを初めて示した。具体的には、Jo-1 抗体陽性患者の IgG は TSM15 に結合し、補体依存性の細胞死が誘導された。Jo-1 の発現は TSM15 の細胞表面でみられ、Jo-1 抗体と Jo-1 抗体陽性患者の IgG との二重免疫染色では、Jo-1 抗体は TSM15 内の Jo-1 と共局在していた。Jo-1 抗体陽性患者の IgG から Jo-1 抗体を低下させると、Jo-1 抗体および補体によって引き起こされる TSM15 の死亡数が減少した。これらの結果から、Jo-1 抗体陽性患者の Jo-1 抗体が血管内皮細胞に補体依存性の細胞傷害を引き起こす病態が明らかとなった。また、全 RNA トランスクリプトーム解析と免疫染色を用いたハイコンテンツイメージング解析を行い、TREM-1 の発現増加を確認した。TREM-1 には TNF- $\alpha$  やケモカインなどのサイトカインの分泌を介して炎症反応を増強させる効果があることが知られている。本研究の結果から、IIM では TREM-1 の活性化が炎症を引き起こすトリガーになっている可能性があることが判明した。

## 学位論文審査の結果の要旨

令和6年2月20日

報告番号	医博甲第1692号	氏名	本田 真也
論文審査担当者	主査教授	玉田 耕治	
	副査教授	下村 裕	
	副査教授	中村 雅之	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Jo-1 antibodies from myositis induce complement-dependent cytotoxicity and TREM-1 upregulation in muscle endothelial cells (Jo-1 抗体は筋血管内皮細胞の補体依存性細胞死と TREM-1 の亢進をもたらす)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Jo-1 antibodies from myositis induce complement-dependent cytotoxicity and TREM-1 upregulation in muscle endothelial cells (Jo-1 抗体は筋血管内皮細胞の補体依存性細胞死と TREM-1 の亢進をもたらす)			
掲載雑誌名 Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation			
第10巻 第4号 P.e200116~e200126 (2023年5月掲載)			
著者 (全員を記載)			
本田真也, 清水文崇, 佐藤亮太, 水上洋一, 渡邊健司, 竹下幸男, 前田敏彦, 古賀道明, 神田隆			
(論文審査の要旨)			
<p>特発性炎症性筋疾患 (IIM) は自己免疫機序を背景とした疾患であり, 自己抗体や筋病理所見から分類分けがなされる。IIM の筋病理では, 血管周囲への炎症細胞の集簇や筋内鞘小血管への補体沈着がみられることがあり, 筋微小血管が炎症のターゲットになっていることが想定されるが, 詳細な病態機序は解明されていない。また, 自己抗体に関しても, 抗体そのものに病原性があるかはまだ不明である。IIM の病態を解明するためには細胞生物学的側面からアプローチが必要であり, 近年, 我々はヒトの筋微小血管内皮細胞株 (TSM15) の樹立に成功した。本研究では, TSM15 を使用し, IIM 患者由来の IgG が TSM15 に結合し, 影響を与えることを初めて示した。具体的には, Jo-1 抗体陽性患者の IgG は TSM15 に結合し, 補体依存性の細胞死が誘導された。Jo-1 の発現は TSM15 の細胞表面でみられ, Jo-1 抗体と Jo-1 抗体陽性患者の IgG との二重免疫染色では, Jo-1 抗体は TSM15 内の Jo-1 と共局在していた。Jo-1 抗体陽性患者の IgG から Jo-1 抗体を低下させると, Jo-1 抗体および補体によって引き起こされる TSM15 の死亡数が減少した。これらの結果から, Jo-1 抗体陽性患者の Jo-1 抗体が血管内皮細胞に補体依存性の細胞傷害を引き起こす病態が明らかとなった。また, 全 RNA トランスクリプトーム解析と免疫染色を用いたハイコンテンツイメージング解析を行い, TREM-1 の発現増加を確認した。TREM-1 には TNF-<math>\alpha</math> やケモカインなどのサイトカインの分泌を介して炎症反応を増強させる効果があることが知られている。本研究の結果から, IIM では TREM-1 の活性化が炎症を引き起こすトリガーになっている可能性があることが判明した。</p>			
<p>本論文は, IIM 患者の IgG が筋の微小血管の TREM-1 発現を増加させること, Jo-1 抗体陽性患者の場合には Jo-1 抗体が補体介在性の内皮細胞障害を引き起こすことを明らかにした論文である。TREM-1 阻害療法や抗補体療法が IIM の新たな治療薬のターゲットとなることを示唆した報告であり, 学位論文として価値あるものと認めた。</p>			