

学位論文（博士）

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）

氏名 本田 真也

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 臨床神経学講座

令和6年1月

目 次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	2
3. 目的	2
4. 対象	3
5. 方法	3
(1) 方法	3
(2) 解析	5
6. 結果	5
7. 考察	12
8. 結語	14
9. 謝辞	14
10. 参考文献	15

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- α 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。

研究の背景

特発性炎症性筋疾患（IIM）は免疫学的機序により筋線維が障害される疾患の総称で、臨床症状、筋病理、自己抗体の3つの側面から多発筋炎（PM）、皮膚筋炎（DM）、免疫介在性壊死性筋症（IMNM）、封入体筋炎（sIBM）、抗アミノアシル tRNA シンセターゼ（ARS）抗体症候群を含むオーバーラップ筋炎の5つのサブタイプに分類される¹⁻³。自己抗体の検出は、IIMの診断を支持し、IIMの分類において重要な役割を果たす。自己抗体にはIMNMに関連するSRP抗体やHMGCR抗体、ARS抗体症候群を呈するJo-1抗体、PL-7抗体、PL-12抗体、EJ抗体、OJ抗体、KS抗体、DMに関連するMi-2抗体、MDA5抗体、TIF1 γ 抗体、NXP2抗体、SAE抗体などがある⁴⁻⁶。これらの自己抗体は、予後の推定や治療法選択に有用な情報を得ることが可能であるが、自己抗体がIIMの発症に対して病原性を持つかどうかはまだ証明されていない。筋病理学的には、DMでは筋束辺縁部の筋線維の選択的な萎縮（perifascicular atrophy）がみられ、血管周囲にリンパ球浸潤を認め、補体であるC5b-9の筋内鞘の毛細血管への沈着、内皮細胞の腫大、電子顕微鏡で血管内皮細胞内の管状細網封入体が確認されており、筋内の小血管が免疫反応の標的になっていると考えられる⁷⁻¹¹。さらに浸潤細胞はCD4陽性T細胞とBリンパ球優位であることから液性免疫が関与する免疫反応が主体であることが推測される。さらなる病態の解明のためには細胞生物学的側面からのアプローチが必要であると考えられたため、我々はヒト由来筋微小血管内皮細胞の条件的不死化細胞株を樹立した¹²。

目的

IIM患者の免疫グロブリンG（IgG）が*in vitro*で筋微小血管内皮細胞に及ぼす影響を評価することを目的とした。

対象

IIM 患者血清 (Jo-1 抗体陽性 6 例、SRP 抗体陽性 5 例、PM4 例、DM6 例)、疾患コントロール (筋萎縮性側索硬化症 7 例) および健常者 7 例の血清から精製した IgG を用いた。培養細胞は、我々の研究室で樹立した温度感受性 SV40T 抗原 (tsA58) 遺伝子を導入した条件的不死化細胞株のヒト筋微小血管構成内皮細胞 (TSM15) を使用した。細胞は 5%CO₂, 95% 空気で 37°C の湿潤なインキュベータで培養し、不死化を無効にするために実験前に 37°C インキュベータで 48 時間培養させて使用した。

方法

1. TSM15 への IgG 結合率および補体依存性細胞傷害の評価

TSM15 を IIM 患者または HC の IgG (500 µg/mL) と 37°C で 24 時間培養し反応させ、TSM15 の IgG 結合率を評価した。また、IgG と反応させた TSM15 を Low-Tox-M ウサギ補体 (最終濃度 2%、Cedarlane Laboratories Ltd 社) で 37°C で 23 時間培養し、Live/Dead Cell Staining Kit II (Takara-Bio 社, Japan) を使用して染色した。

2. 全 RNA トランスクリプトーム解析

Jo-1 抗体陽性患者 3 例、SRP 抗体陽性 IMNM 患者 3 例、PM 患者 3 例、および健常者 3 例の IgG (500 µg/mL) とともに TSM-15 を培養 (37°C, 12 時間) し、RNeasy Mini Kit (Qiagen 社) を用いて TSM-15 から全 RNA を抽出し、mRNA を精製した。NEBNext Ultra II RNA Library Prep キット (New England Biolabs 社) および NEBNextplex Oligos for Illumina を用いて mRNA を断片化し、逆転写した。生成物を AMPure XP ビーズ (Beckman Coulter 社) を用いて精製し、Illumina Next-seq DNA シークエンサー上で配列決定した。CLC Genomics Workbench ソフトウェアプログラム (ver.8.01; Qiagen) を用いてマッピング

グシ, JMP Pro ver.15.0.0 ソフトウェアで経路分析を行い, Ingenuity Pathway Analysis (Qiagen) を用いてパスウェイ解析をした¹³⁾.

3. ハイコンテントイメージング解析

96 well plate (CELLSTAR®, Greiner 社) 上に TSM-15 を培養した. その後, 各 IgG (500 µg/mL) で 24 時間培養した後に TREM-1、CD25、TNF- α 、JC-1 の免疫染色をおこなった. 免疫染色の工程は, 4%パラホルムアルデヒド 15 分で固定し, 0.3%Triton X-100 を 10 分作用させ, 0.3%Triton X-100 を添加した 5%ウシ胎児血清 (fetal bovine serum: FBS) で 12 時間ブロッキングした後, 各一次抗体 (TREM-1 モノクローナル抗体[Proteintech 社]、TNF- α モノクローナル抗体[Novus 社]、CD25 モノクローナル抗体 [Invitrogen 社]) を作用させて, 二次抗体 (Alexa Fluor 488 ヤギ抗ウサギ IgG、Alexa Fluor 488 ヤギ抗マウス IgG [Thermo Fisher Scientific]) を作用させた. JC-1 染色は JC-1 MitoMP Detection Kit (DOJINDO 社) を用いて行った. In Cell Analyzer 2000 (GE Healthcare 社) および Bz X800 Fluorescence Microscope (Keyence 社) を用いて、1 well 当たり 4 視野 (800~1000 細胞に相当) を撮影し, IN Carta 画像分析ソフトウェアプログラム (Cytiva 社)、In Cell Analyzer ソフトウェアプログラム (Cytiva 社)、BZ-X800 イメージングソフトウェアプログラム (Keyence 社) を使用して解析した.

4. Jo-1 抗体陽性患者の筋組織の免疫組織化学染色

Jo-1 抗体陽性患者および対照から取得した凍結固定筋組織の厚さが 10µm の断面について、免疫組織化学染色を行った. 組織切片は脱脂され、抗原 (TREM-1) は加熱処理 (98°Cで 10 分) によって活性化した. 抗 TREM-1 抗体 (希釈 1:50、Proteintech) を 1 次抗体とし、アンチラビット二次蛍光抗体 (Dapi とともに、Alexa Fluor 488 goat anti-rabbit IgG、Invitrogen、希釈 1:200) を 2 次抗体として用いた

免疫蛍光法を行った。

5. TSM15 における Jo-1 の局在

TSM15 細胞からの総タンパク質は、Thermo Fisher Scientific 社の RIPA buffer を使用して調製した。さらに Thermo Fisher Scientific 社の Pierce Cell Surface Protein Isolation Kit を使用して、TSM15 細胞の膜タンパク質を抽出した。ウェスタンブロッティングを行い、TSM15 細胞膜タンパク質での Jo-1 の存在を確認した。また、TSM15 の免疫組織化学染色を行い、Jo-1 の局在を確認した。

6. 免疫沈降による Jo-1 抗体の除去

Jo-1 抗体陽性患者の IgG に HIS タグ付きの Jo-1 リコンビナントタンパク (Fitzgerald 社) を加え、免疫沈降により Jo-1 抗体と Jo-1 の免疫複合体を形成した後に、His に結合する樹脂を使用しクロマトグラフィーにより免疫複合体を除去することで、Jo-1 抗体陽性患者 IgG 中の Jo-1 抗体を低下させた。Jo-1 抗体を除去していない Jo-1 抗体陽性患者 IgG と Jo-1 抗体を除去した Jo-1 抗体陽性患者 IgG を用いて、補体依存性の細胞傷害が変化するかを確認した。

解析

すべての統計解析は Prism 9 ソフトウェアプログラム (Graph Pad 社) を使用した。個々の比較には対応した Student t 検定 (両側) を用い、複数の比較に対しては、データが正規分布している場合に Tukey の多重比較検定を伴う一元配置分散分析 (ANOVA) を用いた。P<0.05、P<0.01、および P<0.001 を統計的に有意と判断した。

結果

1. Jo-1 抗体陽性患者の IgG は TSM15 と結合しやすく、補体依存性細胞死を引き起こす

Jo-1 抗体陽性患者 (Jo-1 群 : n = 6)、SRP 抗体陽性の IMNM 患者 (SRP 群 : n = 5)、PM 患者 (PM 群 : n = 4)、DM 患者 (DM 群 : n = 6)、DC (n = 7)、および HC (n = 7) の IgG と TSM15 の結合を評価した (図 1A)。Jo-1 群の患者の IgG は、SRP 群、PM 群、DM 群、DC、および HC の IgG と比較して TSM15 に有意に結合していた (図 1、A-C)。また、Jo-1 群の IgG は、SRP 群、PM 群、DM 群、DC、および HC の IgG と比較して TSM15 で有意に補体依存性の細胞傷害を引き起こした (図 1、B および D)。

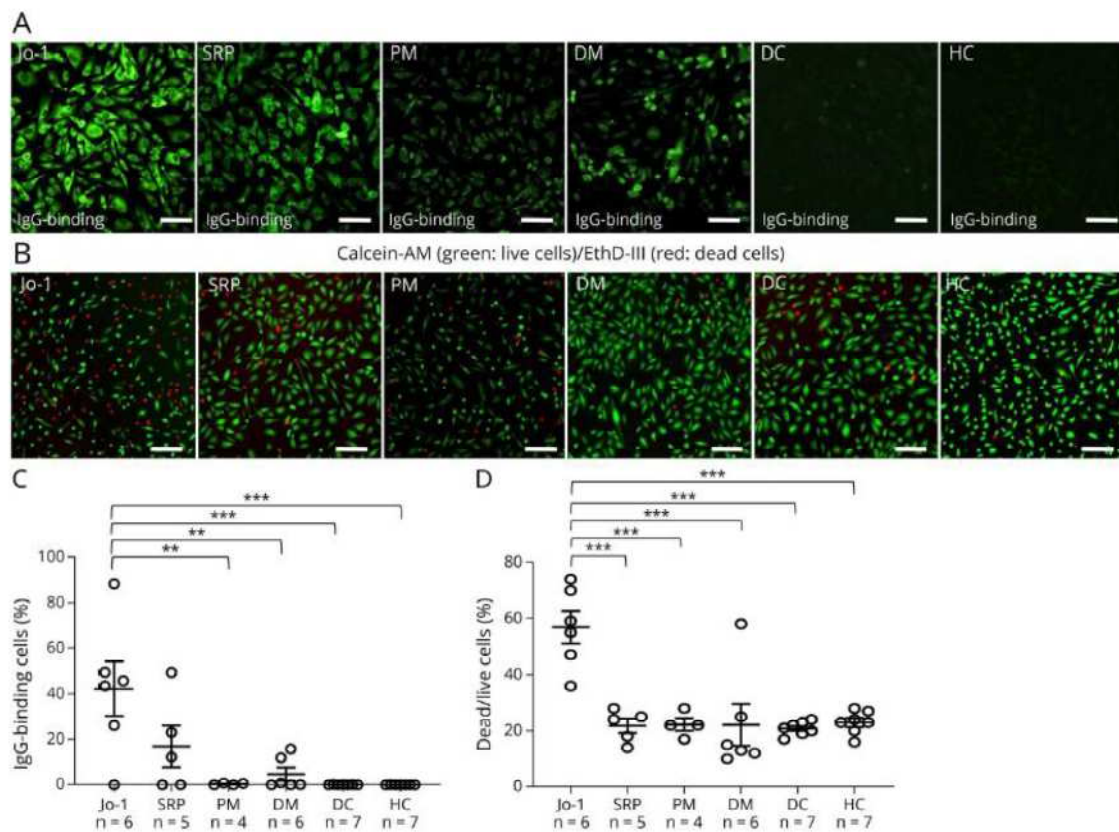


図 1. TSM-15 と IgG の結合および補体依存性細胞死

2. IIM 患者の IgG を作用させた TSM15 の遺伝子発現の変化のプロファイリングとパスウェイ解析

TSM15 に、Jo-1 群 (n = 3)、SRP 群 (n = 3)、PM 群 (n = 3) および HC (n = 3) の各 IgG を作用させ、RNA-seq による全トランスクリプトーム解析を行い、変化した経路を特定した。上昇遺伝子に関

しては、Jo-1 群では TNF- α およびミトコンドリア複合体がネットワークの中心に位置していた (図

2、A および B)。SRP 群ではネットワークの中心に NF- κ B が位置していることが確認された (図

2C)。また、PM 群では TREM-1 および IL2RA (CD25) がシグナル伝達の上流分子として観察された

(図 2D)

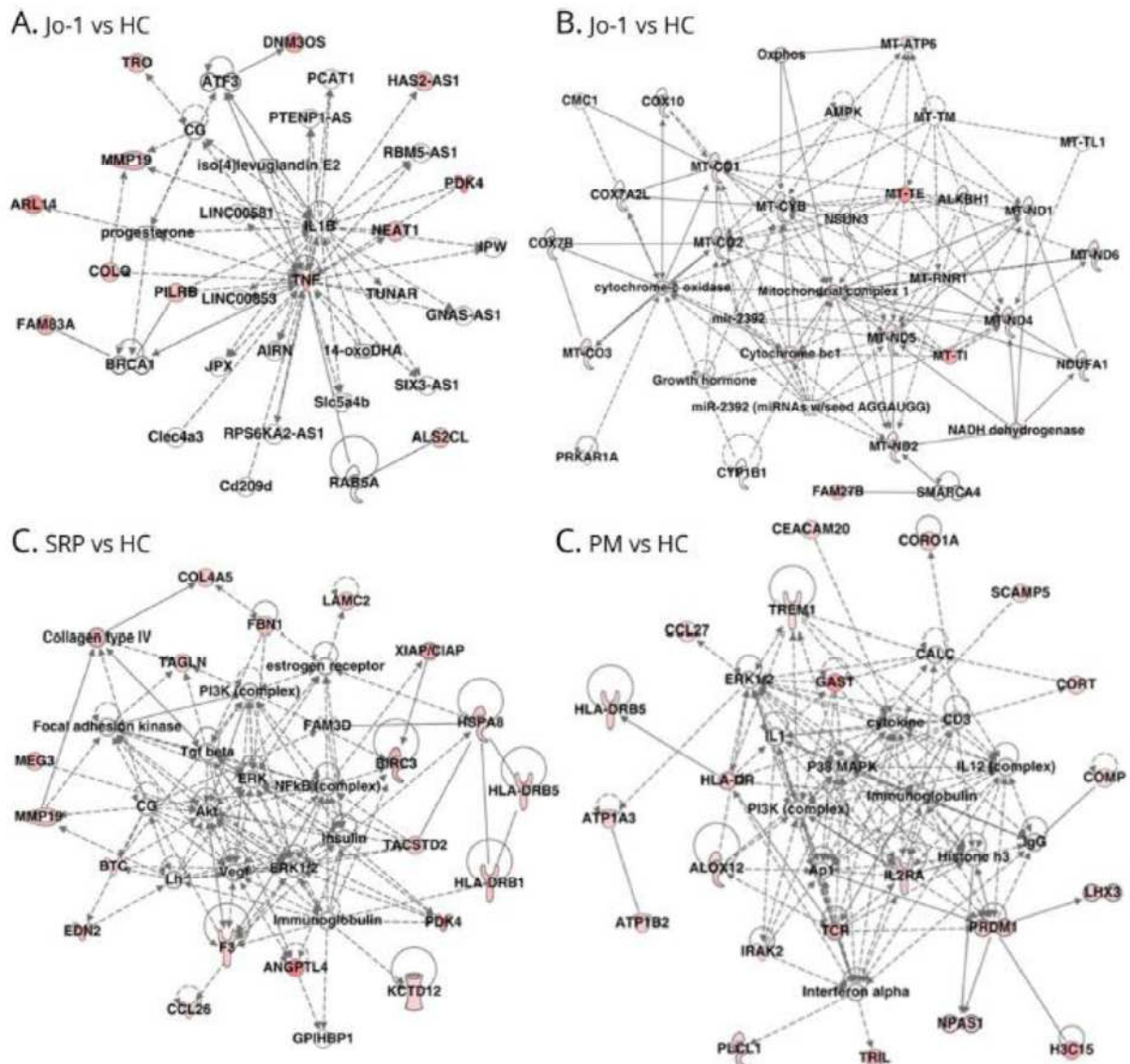


図 2. IgG を作用させた TSM-15 で発現が亢進していた遺伝子のパスウェイ解析

3. Jo-1 抗体陽性患者、SRP 抗体陽性患者、および PM 患者の IgG が TREM-1 の増加を引き起こす

全 RNA トランスクリプトーム解析およびパスウェイ解析によって mRNA レベルで発現増加が確認さ

れたデータが蛋白レベルで再現されるかを確認するために、Jo-1 群、SRP 群、PM 群、および HC 群の IgG を TSM15 に作用させたのち、TREM-1、CD25、および TNF- α を免疫染色し、タンパク量の変化をハイコンテントイメージングシステムで定量化した。Jo-1 群、SRP 群、および PM 群の TSM15 中の TREM-1 タンパク量が DC 群および HC 群と比較して有意に増加していた (図 3、A および D)。Jo-1 群の TSM15 中の TNF- α 量は HC 群と比較して有意に増加していた (図 3、B および D)。一方、CD25 発現およびミトコンドリア膜電位には、有意な変化はみられなかった。

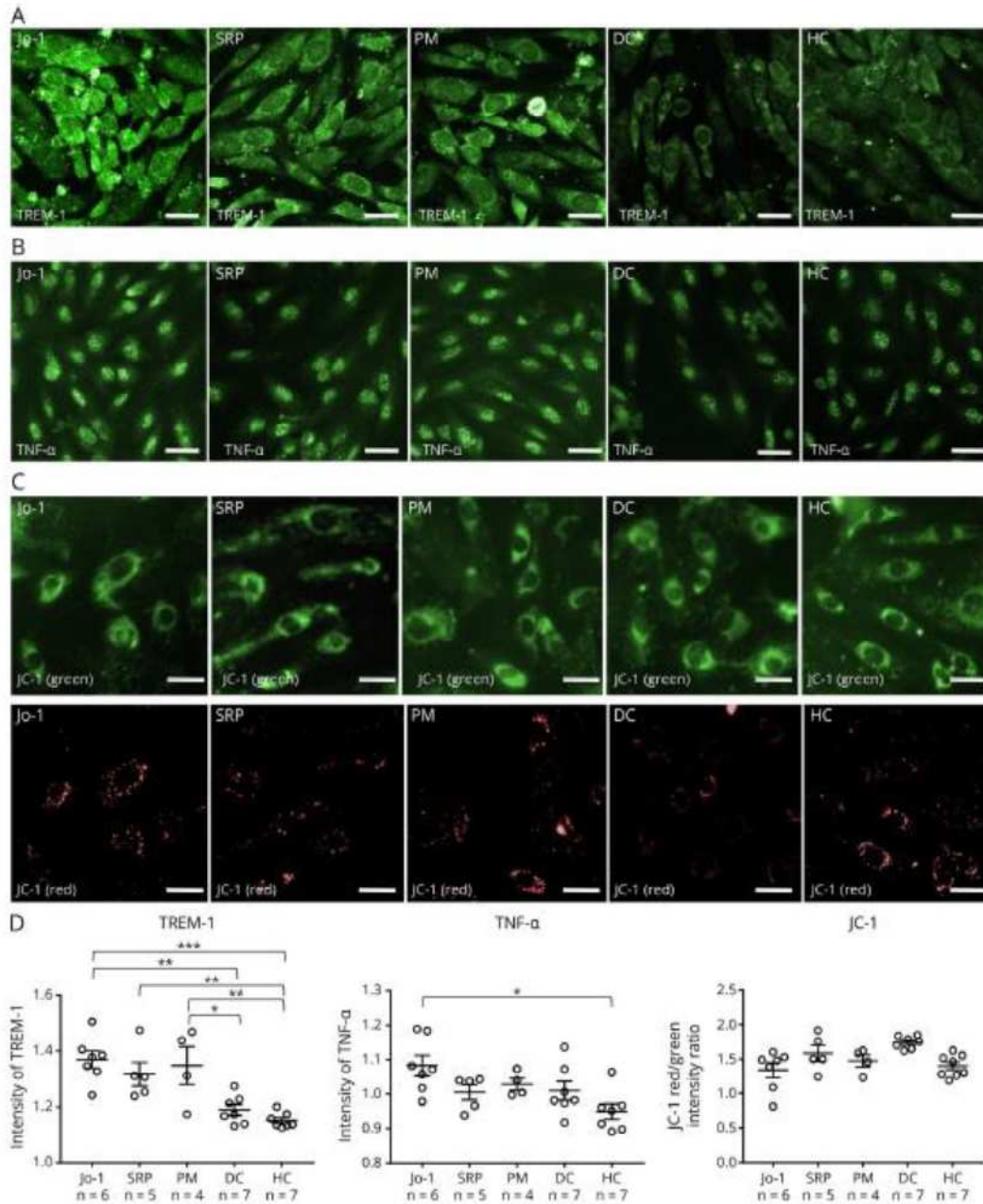


図3. IIM患者のIgG曝露後のTSM15のTREM-1およびTNF- α の変化

4. Jo-1抗体陽性患者の筋病理における筋外鞘の毛細血管および筋線維膜のTREM-1発現

筋病理の免疫組織化学染色では、Jo-1抗体陽性患者において、筋外鞘の毛細血管および筋線維膜/筋線維でのTREM-1の発現がみられた。DMおよびSRP抗体陽性患者の筋病理では、毛細血管および筋線維でのTREM-1発現があったが、PMまたはALS（コントロールとして）ではみられなかった（図4）。

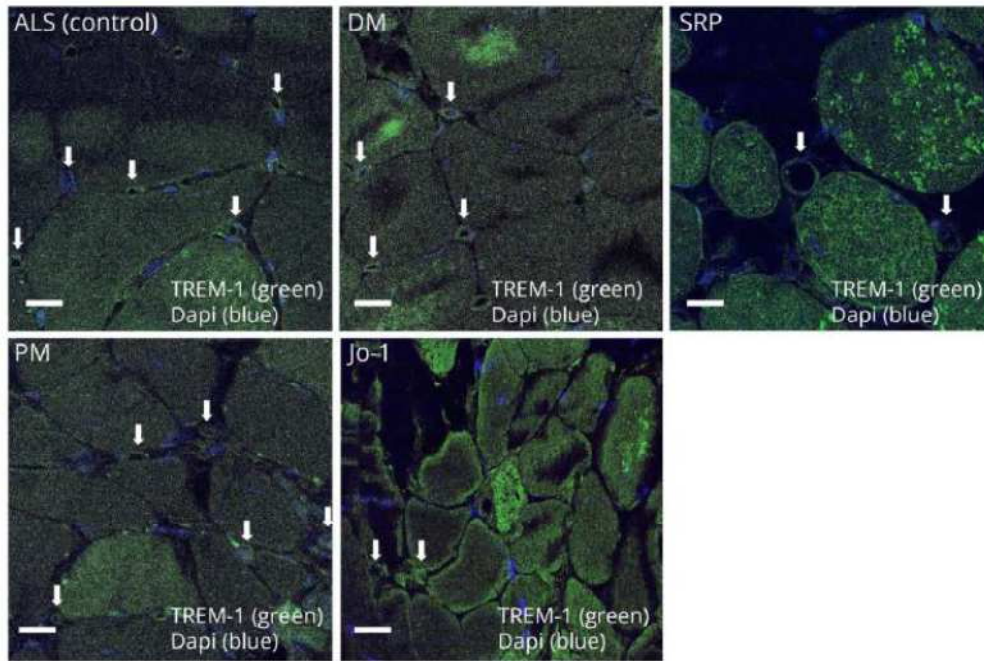


図 4. 筋病理標本の免疫組織化学的検討

5. Jo-1 抗体陽性患者の Jo-1 抗体は TSM15 の Jo-1 に結合した

免疫組織化学の検討では、TSM15 に Jo-1 および SRP の発現が確認された (図 5、A および B)。

TSM15 の細胞膜分画のウェスタンブロッティングでは、Jo-1 タンパク質のバンドがみられた (図 5B)。

Jo-1 抗体と Jo-1 抗体陽性患者の IgG との二重免疫染色は、TSM15 の細胞表面および細胞質での共局在を示した。これは SRP 抗体陽性患者および HC の IgG では認められなかった (図 5C)。

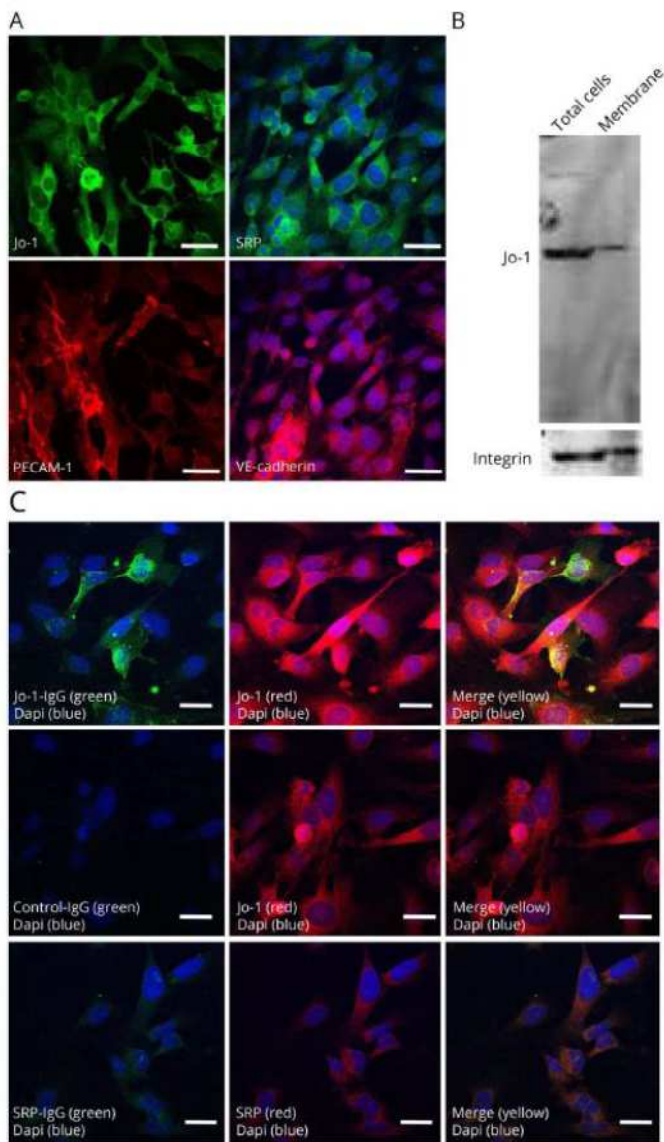


図 5. TSM15 の免疫組織化学的検討

6. Jo-1 抗体陽性患者の IgG から Jo-1 抗体を除去すると補体依存性細胞傷害が減少した

2 例の Jo-1 抗体陽性患者から Jo-1 抗体を除去していない Jo-1 抗体陽性患者 IgG と Jo-1 抗体を除去した Jo-1 抗体陽性患者 IgG を用意した。ウェスタンブロッティングで Jo-1 抗体を除去した Jo-1 抗体陽性患者 IgG で Jo-1 抗体の減少を確認した (図 6A)。2 例とも、Jo-1 抗体を低下させることで補体依存性の細胞毒性が有意に減少した (図 6、B および C)。

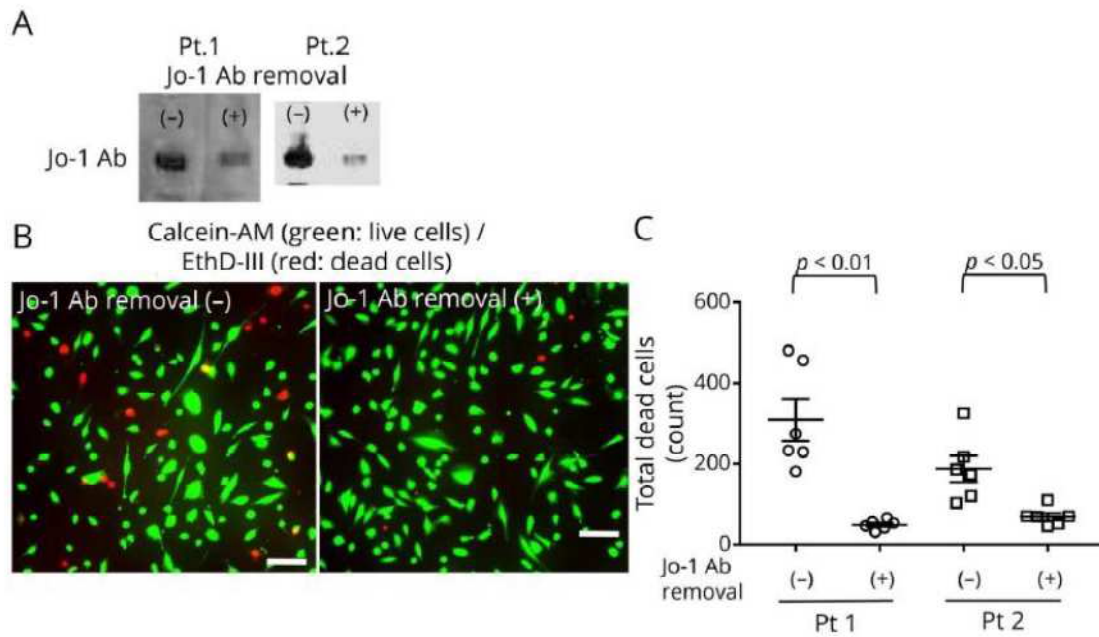


図 6. Jo-1 抗体除去による補体依存性細胞傷害の変化

考察

IIM は自己免疫機序を背景とした疾患であり，DM 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。このことから筋微小血管が炎症のターゲットになっていることは間違いなく，その病態を解明の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である TSM15 を樹立した¹²⁾。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。Jo-1 抗体陽性患者の IgG は TSM15 に結合し，PM、DC、および HC グループの IgG と比較して TSM15 における補体依存性の細胞傷害が誘導された。Jo-1 の発現は TSM15 の細胞表面でみられ、Jo-1 抗体は TSM15 の細胞表面，細胞質内に局在する Jo-1 と結合した。また、Jo-1 抗体陽性患者の IgG から Jo-1 抗体を減少させると、Jo-1 抗体によって引き起こされる TSM15 の補体依存性細胞傷害が減少した。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。一

方で、本研究では SRP 抗体陽性患者の IgG は血管内皮細胞の補体依存性の細胞傷害を誘導しなかった。通常、SRP 抗体陽性の IMNM の筋病理では補体の沈着は筋線維膜上にみられ、血管への沈着は認められないといった所見と一致する結果であった¹⁴⁾。ARS (PL7、PL12、EJ、OJ、KS)、Mi-2、TIF-1 γ 、NXP2、MDA5、および HMGCR 抗体など他の筋炎特異的自己抗体が、血管内皮の補体依存性細胞傷害を引き起こすかについても今後検討していく必要があるが、IIM の治療に C5 を C5a および C5b-9 に切断することを阻害する作用のある *eculizumab* などの補体制剤が選択肢として加わる可能性がある。

次に、全 RNA-seq とパスウェイ解析により、Jo-1 群、SRP 群、および PM 群の IgG を TSM15 に作用させた後、TNF- α および TREM-1 に関連する遺伝子が HC 群と比較して有意に上昇していることが判明した。ハイコンテンツイメージングシステムは、Jo-1 群、SRP 群、および PM 群の TREM-1 の蛋白量が DC 群および HC 群グループと比較して増加していること、Jo-1 群の TNF- α の蛋白量が SRP 群、PM 群、DC 群、および HC 群よりも高くなっていた。筋病理を用いた免疫染色では、Jo-1 抗体陽性患者で筋外鞘の毛細血管および筋線維膜/筋線維での TREM-1 発現増強が確認され、SRP 抗体陽性患者や DM 患者で毛細血管および筋線維での TREM-1 発現増強が確認された。

TREM-1 は好中球、単球/マクロファージ、および内皮細胞に発現する免疫受容体であり、Toll 様受容体やヌクレオチド結合およびオリゴメリゼーションドメイン様受容体シグナリングを介して、感染性および非感染性の両方の疾患で炎症反応を増強させる効果があることが知られている¹⁵⁻²⁰⁾。TREM-1 受容体およびそのシグナリング経路は、NF- κ B の誘導を通じて炎症を引き起こし、さらに cAMP 応答性エレメント結合タンパク質、アクティベータープロテイン 1 および ETS 様-1 タンパク質シグナリン

グ、および TNF- α 、インターフェロンタイプ 1、ケモカインなどの転写に関与している²¹⁾。DM は一般に I 型インターフェロンが増加しているとされており、DM の筋病理では I 型インターフェロンによって誘導される代表的な蛋白質であるミクソウイルス抵抗性蛋白質 (MxA) が筋線維で発現している²²⁾。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と考えられた。TREM-1 の増強は、本研究に使用したいずれのサブタイプ (Jo-1 抗体陽性例、SRP 抗体陽性例、PM 例) にも共通でみられた所見であることから、IIM 全体の病態理解や治療方針を大きく変化させることを期待させる。また、TREM-1 には膜結合型と細胞外ドメインの切断により遊離された可溶性の 2 つの形態がある。可溶性 TREM-1 (sTREM-1) は膜貫通および細胞内領域を欠いており、シグナル伝達の特長はなく、主な機能は TREM-1 の炎症活性の中和と考えられている。sTREM-1 は敗血症、関節リウマチ、炎症性腸疾患などいくつかの疾患で上昇していることが報告されており^{19,20)}、今後の検討で IIM でも上昇の有無を評価し、上昇が確認できれば炎症病態を示す傍証の一つになり得る。

結語

本研究で、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 抗体が補体依存性の内皮細胞障害を引き起こすことが明らかとなった。

謝辞

本研究に際し、実験の遂行・データ分析・論文作成をご指導頂いた清水文崇先生、トランスクリプトーム解析にご協力いただきました渡邊健司先生、水上洋一先生、実験の遂行・データ分析にご協力頂いた佐藤亮太先生、竹下幸男先生、前田敏彦先生、古賀道明先生、本研究にあたり統括・ご指導を賜りま

した神田隆先生に深謝申し上げます。

参考文献

1. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2004; 14(5): 337-345.
2. Senécal JL, Raynaud JP, Troyanov Y. Editorial: a new classification of adult autoimmune myositis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):878-884.
3. Dalakas MC. Inflammatory myopathies: update on diagnosis, pathogenesis and therapies, and COVID-19-related implications. *Acta Myol.* 2020;39(4):289-301.
4. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(2):116-123.
5. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine.* 2014;93(3):150-157.
6. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12): 1635-1638.
7. De Visser M, Emslie-Smith AM, Engel AG. Early ultrastructural alterations in adult dermatomyositis. *J Neurol Sci.* 1989;94(1-3):181-192.
8. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol.* 1990;27(4):343-356.

9. Jain A, Sharma MC, Sarkar C, et al. Detection of the membrane attack complex as a diagnostic tool in dermatomyositis. *Acta Neurol Scand.* 2011;123(2):122-129.
10. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* 2015;372(18):1734-1747.
11. Lahoria R, Selcen D, Engel AG. Microvascular alterations and the role of complement in dermatomyositis. *Brain.* 2016;139(7):1891-1903.
12. Sano H, Sano Y, Ishiguchi E, et al. Establishment of a new conditionally immortalized human skeletal muscle microvascular endothelial cell line. *J Cell Physiol.* 2017; 232(12):3286-3295.
13. Kohno M, Kobayashi S, Yamamoto T, et al. Enhancing calmodulin binding to cardiac ryanodine receptor completely inhibits pressure-overload induced hypertrophic signaling. *Commun Biol* 2020;3:714-728.
14. Dalakas MC. Complement in autoimmune inflammatory myopathies, the role of myositis-associated antibodies, COVID-19 associations, and muscle amyloid deposits. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(4):413-423.
15. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature.* 2001;410(6832):1103-1107.
16. Matesanz-Isabel J, Sintés J, Llin`as L, de Salort J, L´azaro A, Engel P. New B-cell CD molecules. *Immunol Lett.* 2011;134(2):104-112.
17. Rigo I, McMahon L, Dhawan P, et al. Induction of triggering receptor expressed on myeloid cells. (TREM-1) in airway epithelial cells by 1,25(OH)₂ vitamin D₃. *Innate Immun.* 2012;18(2):250-257.
18. Jolly L, Carrasco K, Derive M, Lemarie J, Boufenzler A, Gibot S. Targeted endothelial gene deletion of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 protects mice during septic shock. *Cardiovasc Res.*

2018;114(6):907-918.

19. Tammaro A, Derive M, Gibot S, Leemans JC, Florquin S, Dessing MC. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacol Ther.* 2017;177:81-95.

20. Natale G, Biagioni F, Busceti CL, Gambardella S, Limanaqi F, Fornai F. TREM receptors connecting bowel inflammation to neurodegenerative disorders. *TREM Receptors Connecting Bowel Inflamm Neurodegenerative Disord Cell.* 2019;8(10):1124.

21. Colonna M. TREMs in the immune system and beyond. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(6): 445-453.

22. Haq SA, Tournadre A. Idiopathic inflammatory myopathies: from immunopathogenesis to new therapeutic targets. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(8):818-825.