

特発性肺線維症に特異的な新規血中自己抗体の同定
The identification of new self-antibody in the serum of patients
with idiopathic pulmonary fibrosis

引地麻梨¹⁾、権 寧博¹⁾、丸岡秀一郎¹⁾、水村賢司¹⁾、高橋麻衣¹⁾、森澤朋子^{1),2)}、大木隆史³⁾、坪井
絵莉子¹⁾、橋本 修^{1),4)}

Mari HIKICHI¹⁾, Yasuhiro GON¹⁾, Shuichiro MARUOKA¹⁾, Kenji MIZUMURA¹⁾, Mai TAKAHASHI¹⁾,
Tomoko MORISAWA^{1),2)}, Takashi OKI³⁾, Eriko TSUBOI¹⁾, Shu HASHIMOTO^{1),4)}

¹⁾日本大学医学部 内科学系呼吸器内科学分野、²⁾独立行政法人地域医療機能推進機構 山梨病院、³⁾独
立行政法人地域医療機能推進機構 横浜中央病院、⁴⁾湘南医療大学

[要旨]

IPF 患者、健常者の血清を採取し、ヒトタンパク質マイクロアレイを用いて血清中自己抗体スクリーニングを行なった。その結果、健常者群と比較して IPF 患者群で有意に上昇する血中抗 UBE2T 抗体を同定した。構築した ELISA によっても同様の結果をえた。IPF の診断に有用なバイオマーカーとなる可能性がある。抗 UBE2T 抗体の IPF における臨床的意義、UBE2T とその自己抗体の線維化過程における役割を、今後さらに検討する必要があると考えられる。

[背景]

特発性肺線維症(Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)は肺に原因不明の線維化を生じる疾患で、類似する画像・病理所見を有する肺疾患が多いことから、IPF の診断は極めて困難であり、5 年生存率が 30～50%の予後不良な疾患である。^{1),2)} 年 IPF における新規の血中自己抗体が複数報告されるようになり、^{3),4),5)} 既存の確立した血中自己抗体の検査が、IPF の自己免疫病態や病型ごとの固有の特徴を正確に反映しているかどうかについて、疑問がもたれるようになった。このように病変部における過剰免疫が IPF の基礎病態に何らかの影響を及ぼしている可能性は高く、IPF の自己免疫病態を反映する新たな指標を同定することは重要である。

[目的]

本研究の目的は、IPF に特異的な新規血中自己抗体の探索を行い、新規疾患バイオマーカーとしての臨床的意義を検証することである。

[対象及び方法]

(1) 倫理的考慮

生命倫理に関しては、日本大学医学部倫理委員会および臨床研究委員会に研究倫理および臨床研究審査申請書を提出し、当委員会の承認を得ている。

(2) 対象

2011年10月から2018年3月に日本大学医学部附属板橋病院 呼吸器内科を受診したIPF患者、または健常ボランティアより血清を採取した。検体の提供者には本研究への参加に際し、血液の利用と診療記録の閲覧に関して文書による説明と同意を得た。

(3) 血清中自己抗体スクリーニング

ヒトタンパク質マイクロアレイ(ProtoArray v5.0 Human Protein Microarray® (Invitrogen, Carlsbad, CA))を用いてIPF9例(女性)および健常者9例(女性)の血清中に存在する9000種類のタンパクに対する自己抗体を探索した。

(4) 標的自己抗体の測定

標的自己抗体に対する Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay(ELISA)法による測定系を確立し、健常者(control) n=61、慢性過敏性肺炎(CHP) n=6、サルコイドーシス(sarcoidosis) n=14、 interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) n=10、特発性肺線維症(IPF) n=43、膠原病に伴う間質性肺炎(CTD-ILD) n=12 の各群の血清抗 UBE2T 抗体濃度を ELISA 法で測定した。

(5) 統計学的解析

データは Graphpad Prism version 5.04 を使用し解析した。3 群間以上における自己抗体の蛍光強度または濃度の比較には Kruskal-Wallis 検定、事後比較として Dunn 検定を用いた。2 群間における自己抗体濃度や患者背景の比較には Mann-Whitney U 検定、フィッシャーの正確確率検定、Spearman 順位相関分析を用いて検討した。有意水準は $p < 0.05$ とした。明記している場合を除いて、数値は平均値±標準誤差で記載した。

[結果]

ヒトタンパク質マイクロアレイにより健常群と比較して、IPF 患者群で有意に高値を示した抗 ubiquitin enzyme 2T(UBE2T)抗体を同定した。構築した ELISA により血中抗 UBE2T 抗体値を測定した(図 1)。IPF と CTD-ILD は健常群と比較し有意に抗 UBE2T 抗体濃度が高かった。

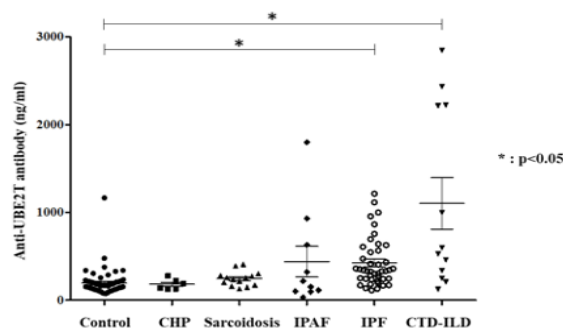


図 1 ELISA 法による各群の血清抗 UBE2T 抗体濃度測定

健常者(control) n=61、慢性過敏性肺炎(CHP) n=6、サルコイドーシス(sarcoidosis) n=14、 interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) n=10、特発性肺線維症(IPF) n=43、膠原病に伴う間質性肺炎(CTD-ILD) n=12 の各群の血清抗 UBE2T 抗体濃度を ELISA 法で測定した。

[考察]

IPF 患者の血清中自己抗体スクリーニングで、血中抗 UBE2T 抗体を同定した。構築した ELISA により、IPF の診断に有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

[結論]

抗 UBE2T 抗体の IPF における臨床的意義、UBE2T とその自己抗体の線維化過程における役割を、今後さらに検討する必要があると考えられる。

[参考文献]

- ¹⁾Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, Goldin JG, Hansell DM, Inoue Y, Johkoh T, Nicholson AG, Knight SL, Raoof S, Richeldi L, Ryerson CJ, Ryu JH, Wells AU: Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(2): 138-153.
- ²⁾Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE, Bartholmai BJ, Yi ES, Ryu JH: Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest.* 2010; 137(1): 129-137.
- ³⁾Kahloon RA, Xue J, Bhargava A, Csizmadia E, Otterbein L, Kass DJ, Bon J, Soejima M, Levesque MC, Lindell KO, Gibson KF, Kaminski N, Banga G, Oddis CV, Pilewski JM, Sciruba FC, Donahoe M, Zhang Y, Duncan SR: Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(7): 768-775.
- ⁴⁾Li FJ, Surolia R, Li H, Wang Z, Kulkarni T, Liu G, de Andrade JA, Kass DJ, Thannickal VJ, Duncan SR, Antony VB: Autoimmunity to Vimentin Is Associated with Outcomes of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Immunol.* 2017; 199(5): 1596-1605.
- ⁵⁾Taille C, Grootenboer-Mignot S, Boursier C, Michel L, Debray MP, Fagart J, Barrientos L, Mailleux A, Cigna N, Tubach F, Marchal-Sommé J, Soler P, Chollet-Martin S, Crestani B: Identification of periplakin as a new target for autoreactivity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(6): 759-766.