

## 熊本大学学術リポジトリ

### Kumamoto University Repository System

Title	Pathomechanisms of anti--cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis
Author(s)	俵, 望
Citation	
Issue date	2017-03-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2298/42602">http://hdl.handle.net/2298/42602</a>
Right	

**Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies  
in sporadic inclusion body myositis  
(抗 cN1A 抗体の特発性封入体筋炎における病態機序)**

**〔目的〕** 特発性封入体筋炎(sIBM)は、高齢者に生じる難治性かつ進行性の筋疾患である。その病態には細胞内タンパク分解経路や免疫系の異常が関与していると考えられているが、その詳細は明らかにされていない。近年 cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A)を抗原とする自己抗体が存在することが報告されたが、本自己抗体が sIBM において病原性を持つかについては明らかにされていない。本研究では、sIBM の病態における抗 cN1A 抗体の果たす役割を明らかにすることを目的とする。

**〔方法〕** 特発性封入体筋炎を含む神経筋疾患の血清サンプルを用いて、Cell-based assay 法により抗 cN1A 抗体を測定した。抗体陽性および陰性 sIBM の臨床像、病理像の違いについて検討した。またその結果をもとに抗体陽性 sIBM 患者および抗体陰性健常者から IgG を抽出し、横紋筋肉腫細胞への添加実験、C57B6 マウスへの受動免疫実験を行い、その病原性についても検討した。

**〔結果〕** sIBM 患者 67 例中、24 例 (35.8%) が抗 cN1A 抗体を有していた。抗体陽性 sIBM 患者では抗体陰性 sIBM 患者と比較して、HCV 抗体陽性率が有意に低く、筋病理学的にはタイプ 2 線維の萎縮がより顕著であった。In vitro の受動免疫実験においては p62/SQSTM1 の発現量が、抗 cN1A 抗体陽性患者 IgG 添加細胞において有意に上昇していた。In vivo の受動免疫モデルからは抗 cN1A 抗体陽性 IgG 投与マウス骨格筋線維において p62/SQSTM1 の凝集がみられ、非壊死線維の筋内鞘でのマクロファージ浸潤を認めた。

**〔考察〕** 本研究で新たに樹立した Cell-based assay 法は既報告と同程度の感度、特異度を示し、有用であると考えられた。抗 cN1A 抗体陽性 sIBM では HCV 抗体陽性率が低く、sIBM の発症機序が抗体陽性、陰性例で異なる可能性がある。抗体陽性 IgG 添加細胞および投与マウスにおいて p62/SQSTM1 発現量が上昇していることや凝集がみられることから、抗 cN1A 抗体がユビキチンプロテアソーム系で処理不能なタンパクを増加させる可能性があること、オートファジー経路が途中段階で阻害されている可能性があると考えられた。

**〔結論〕** 抗 cN1A 抗体は sIBM の病態においてタンパク分解経路の障害に関与している可能性がある。