

GVHD 関連筋炎における病理学的特徴を解明 ～PD-1陽性細胞の浸潤と HLA-DR の発現が鑑別診断に重要～

【ポイント】

- ・骨格筋を標的とする移植片対宿主病(GVHD)^{*1}関連筋炎は、比較的まれではあるが、同種造血幹細胞移植後に起こる合併症の一つである。
- ・GVHD 関連筋炎は皮膚筋炎^{*2}など他の筋炎と区別することが困難であり、その理由の一つは本疾患に特異的な病理学的特徴が知られていないことである。
- ・本研究では、複数の患者の臨床的および病理組織学的検査を行い、GVHD 関連筋炎患者の筋組織に PD-1^{*3}を発現する免疫細胞(おもにリンパ球)が浸潤していることを発見し、その分布が筋組織における HLA-DR^{*4}の発現および PD-L1^{*5}の発現と関連していることを明らかにした。
- ・同様の発現パターンは、抗 ARS 抗体症候群関連筋炎^{*6}でも認められたが、皮膚筋炎では認められなかったことから、これらの所見は GVHD 関連筋炎と皮膚筋炎の鑑別診断に役立つことが示された。

【要旨】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の勝野雅央(かつの まさひさ)教授、數田知之(かずた ともゆき)客員研究者らの研究グループは、同種造血幹細胞移植後に発症する比較的まれな合併症である移植片対宿主病(GVHD)関連筋炎の病理において、PD-1 陽性細胞の浸潤と筋組織における HLA-DR および PD-L1 の発現が GVHD 関連筋炎の特徴であること、およびこれらの所見が関連していることを明らかにしました。

GVHD は、臓器移植の重大な合併症であり、ドナー臓器の免疫細胞が宿主の免疫反応を引き起こすことで生じます。GVHD 関連筋炎と呼ばれる筋肉の GVHD は、症状や所見が皮膚筋炎など他の筋炎と類似していますが、臨床病理学的特徴からこれらを区別することが困難で、その大きな理由が本疾患に特異的な病理学的特徴が知られていないことです。

本研究では GVHD 関連筋炎の臨床病理学的特徴を検討しました。その結果、がんの免疫療法の標的である PD-1 陽性細胞(おもにリンパ球)の浸潤と筋線維や間質における HLA-DR 発現が強くみられ、さらにこれらの所見がオーバーラップしているという病理的特徴を明らかにしました。他の筋炎と比較すると、同様の発現パターンが抗 ARS 抗体症候群関連筋炎(ASM)でも認められましたが、皮膚筋炎では認められませんでした。また、HLA-DR 陽性筋線維と PD-1 陽性細胞の割合は、GVHD と ASM のサンプルで皮膚筋炎のサンプルより有意に高いことを示しました。

本研究から、PD-1 陽性細胞の浸潤や HLA-DR 発現が GVHD 関連筋炎と皮膚筋炎の鑑別診断に役立つことが期待されます。

本研究成果は、米国科学雑誌「Annals of Clinical and Translational Neurology」(2023年12月28日付けの電子版)に掲載されました。

1. 背景

GVHD は臓器移植の重篤な合併症であり、ドナー臓器の免疫細胞が宿主の免疫反応を誘発することで生じます。造血幹細胞移植後の GVHD では、皮膚や内臓を含む複数の臓器に程度の差こそあれ障害が生じることがありますが、筋肉や神経組織に障害が生じるとは比較的まれとされています。GVHD 関連筋炎と呼ばれる筋肉の GVHD 状や所見が皮膚筋炎など他の筋炎と類似していますが、臨床病理学的特徴からこれらを区別することが困難で、その大きな理由が本疾患に特異的な病理学的特徴が知られていないことです。

筋組織における HLA-DR 分子の発現は、筋病理の診断に用いられる炎症のマーカーであり、抗 ARS 抗体症候群関連筋炎(ASM)や封入体筋炎などの特異的な筋炎の診断に有用であることが報告されています。一方、PD-1 は免疫細胞上に発現して、様々な組織の表面に発現する PD-L1 と結合することで相互作用し、T 細胞の活性化を抑制するシグナルを発生させます。そのため、がん治療に用いられる免疫チェックポイント阻害剤の標的分子としても有名です。GVHD 患者の肺と肝臓組織では、PD-L1 の発現がインターフェロン- γ (IFN- γ)によって活性化され、免疫応答を抑制することが報告されています。IFN- γ はまた、筋炎の筋組織において HLA-DR 分子の発現を誘導することが示されています。しかし、GVHD 関連筋炎における IFN- γ が誘導すると考えられる PD-1、PD-L1 と HLA-DR の関連性は解明されていませんでした。

2. 研究成果

臨床症状、検査所見と筋生検から GVHD 関連筋炎と診断した17名について解析を行いました。まず臨床所見については、GVHD 関連筋炎患者の大部分は、亜急性または慢性の軽度から中等度の四肢脱力を呈しました。臨床経過は全例良性であり、筋炎が直接の死因となった症例はありませんでした。

病理所見では、炎症の程度は、壊死線維や浸潤細胞が比較的少ないものから、多数の浸潤細胞や間質の結合組織の増殖が観察されるものまで様々でした。それぞれの分子の発現を確認するために染色された筋組織の画像では、筋内膜に浸潤した PD-1 陽性細胞(おもにリンパ球)の分布は HLA-DR を発現する筋線維や間質と一致し、また PD-L1 を発現する間質とも一致していました(図 1)。

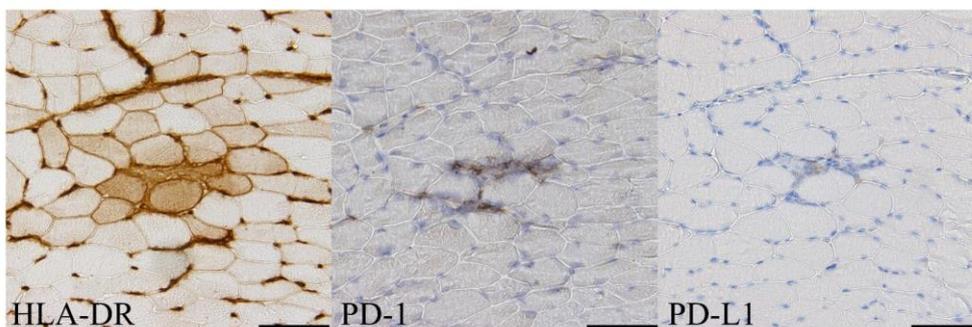


図1 GVHD関連筋炎の筋組織

次に、GVHD 関連筋炎で認めた病理組織学的所見を、抗 ARS 抗体関連筋炎(ASM)および皮膚筋炎と比較しました。GVHD 関連筋炎と同様に、ASM 患者の筋標本でも PD-1 陽性細胞が HLA-DR 陽性の筋線維や間質とオーバーラップしていました。対照的に、皮膚筋炎では同様の所見は認められませんでした(図 2)。

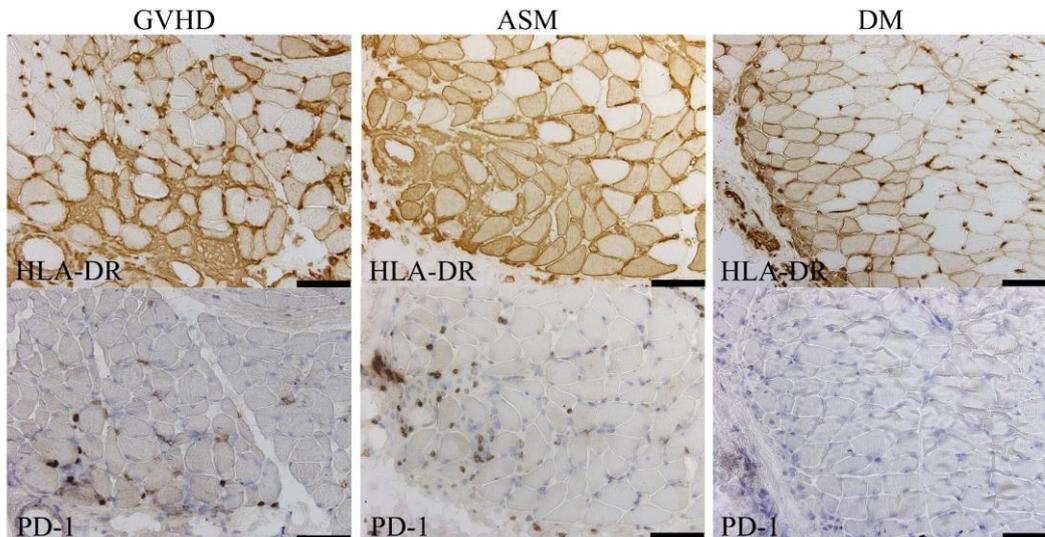


図2 GVHD関連筋炎と抗ARS抗体筋炎、皮膚筋炎との比較

次に GVHD、ASM、皮膚筋炎の病理所見の違いを定量的に解析するため、HLA-DR 陽性筋線維の割合と浸潤している単位面積当たりの PD-1 陽性細胞の数を数えました。その結果、HLA-DR 陽性筋線維の割合は、GVHD と ASM では皮膚筋炎よりも有意に高く(図 3A)、PD-1 陽性細胞の数も、GVHD と ASM では皮膚筋炎よりも有意に多いことが示されました(図 3B)。

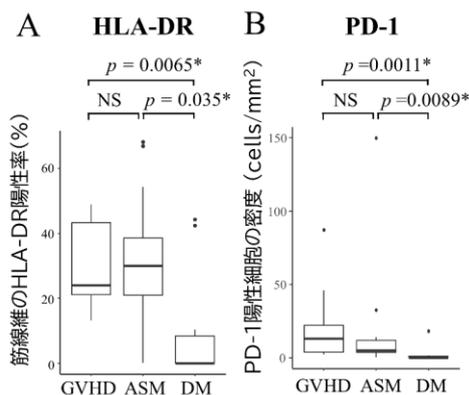


図3 HLA-DRの筋線維の陽性率とPD-1浸潤細胞の密度

3. 今後の展開

本研究の結果は、GVHD 関連筋炎の鑑別診断に役立ち、GVHD 関連筋炎と ASM の病態生理学的関連性を解明するうえで役立つことを期待しています。今後、遺伝子解析を用いて IFN- γ の発現や関連分子を解析し、これらのメカニズムを解明したいと思っています。

4. 用語説明

*1 慢性移植片対宿主病(GVHD):造血細胞の移植後に生じる合併症であり、ドナー由来のリンパ球が患者さんの正常な臓器を異物と認識して攻撃することで起きてきます。

*2 皮膚筋炎:ヘリオトロープ疹などの典型的な皮膚症状を呈する筋炎であり間質性肺炎や悪性腫瘍を伴うことがあります。抗 TIF1- γ 抗体や抗MDA5 抗体などの原因となる自己抗体が判明しています。

*3 PD-1:Program cell death-1 という活性化T細胞の表面に発現する分子であり、PD-L1 または PD-L2 という分子に結合することで免疫細胞の活性化を抑制するシグナルを発生させます。癌や自己免疫疾患などで免疫応答に重要な役割を果たすことが知られています。

*4 HLA-DR:一般には樹状細胞やマクロファージといった抗原提示細胞といわれる細胞の表面に発現する分子であり、細胞が貪食した抗原をヘルパーT細胞に提示するヒト主要組織適合性複合体を構成します。抗原提示細胞以外の組織にも発現することが知られていますが、その役割についてはよくわかっていません。

*5 PD-L1:Programmed cell Death ligand 1 はPD-1 のリガンド(結合する分子という意味)であり、様々な組織の細胞表面に発現して免疫応答を抑制するとされています。

*6 抗 ARS 抗体症候群関連筋炎:抗アミノアシル tRNA 合成酵素(aminoacyl transfer RNA synthetase; ARS)抗体という自己抗体が原因で生じる間質性肺炎や皮膚症状、筋炎などの症状を呈する病気を抗ARS抗体症候群と呼びます。以前は皮膚筋炎もしくは多発性筋炎と診断されることもありましたが、現在は自己抗体が判明したため別の疾患として区別されています。

【論文情報】

雑誌名:Annals of Clinical and Translational Neurology

論文タイトル: Clinicopathological features of graft versus host disease-associated myositis

著者名・所属名:

Tomoyuki Kazuta, MD,^{1,2} Ayuka Murakami, MD, PhD,^{1,3} Seiya Noda, MD, PhD,^{1,3} Satoko Hirano, MD,^{1,3} Hiroshi Kito, MD,^{1,3} Koyo Tsujikawa, MD, PhD,¹ Hirotaka Nakanishi, MD, PhD,⁴ Seigo Kimura, MD,³ Kentaro Sahashi, MD, PhD,¹ Haruki Koike, MD, PhD,^{1,5} Masahisa Katsuno, MD, PhD^{1,6}

¹ Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

² Department of Neurology, Chutoen General Medical Center, Kakegawa, Japan

³ National Hospital Organization Suzuka National Hospital, Suzuka, Japan

⁴ Department of Neurology, Yokkaichi Municipal Hospital, Yokkaichi, Japan

⁵ Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine, Saga, Japan

⁶ Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

DOI: [10.1002/acn3.51973](https://doi.org/10.1002/acn3.51973)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medicalE/research/pdf/Ann_231228en.pdf