HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	自己免疫疾患の難治性病態における新たな診断マーカーと治療ターゲットに関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中村, 浩之
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13018号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/70828
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2397
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Hiroyuki_Nakamura_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　中村　浩之

	主査	教授	西浦　博
審査担当者	副査	教授	大滝　純司
	副査	教授	有川　二郎
	副査	教授	村上　正晃

学 位 論 文 題 名

自己免疫疾患の難治性病態における新たな診断マーカーと治療ターゲットに関する研究
(Novel diagnostic markers and therapeutic targets for refractory autoimmune diseases: antiphospholipid syndrome, systemic sclerosis and rheumatoid arthritis)

申請者はリウマチ膠原病の実臨床における問題点に着目し、(1) 抗リン脂質抗体症候群の効率的な診断方法、(2) 抗リン脂質抗体症候群の血栓性機序としての補体の関与、(3) 肺動脈性肺高血圧症の新規マーカーとしての血清ハプトグロビン値、(4) 強皮症に対する自家末梢血造血幹細胞移植の治療成績、(5) 関節リウマチの線維芽細胞様滑膜細胞における RasGRP2 の関与、の独立した 5 つの研究結果について報告した。

学位論文内容の口頭発表後、副査の村上正晃教授より抗リン脂質抗体症候群において血清 H 因子が低下している機序について質問があった。これに対して申請者は、抗 H 因子抗体の存在や抗リン脂質抗体の交差反応の可能性を想定したがいずれも本研究では証明できず、他の H 因子関連疾患で報告されている遺伝子変異の可能性などさらなる研究が必要であると回答した。また肺動脈圧性肺高血圧症でハプトグロビン値が低下しているという知見について、ハプトグロビンは炎症誘導蛋白のため併存する炎症によってその値が影響する可能性について質問があった。申請者は、強皮症は非炎症性疾患のためその影響は少ないと見積もるが、全身性エリテマトーデスなどの他の自己免疫疾患は炎症性病態が併存する場合も多く、炎症によってハプトグロビン低下がマスクされる可能性はありえると回答した。またステロイドなどの抗炎症治療後に初めてハプトグロビン低下が顕在化した症例も認められたと回答した。さらには線維芽細胞様滑膜細胞における RasGRP2 の発現とサイトカインとの関連について質問があり、申請者は VEGF や TGF-β 刺激によって RasGRP2 の発現が亢進したと回答した。

続いて、副査の有川二郎教授から抗 β_2GPI ドメイン I 抗体の病原性について質問があり、申請者は同抗体が細胞膜表面に結合した 2 つの β_2GPI をブリッジングすることにより、その細胞のシグナル伝達に変化を生じさせる可能性が指摘されていると回答した。また血清サンプルの保存状

況によって血清 H 因子に変動が生じている可能性について質問があった。申請者は、血清は凍結融解を避けるべく分注して-80℃に凍結保存しており、サンプル劣化による低下の可能性は否定できないものの、サンプルの保存時期、古さによる明らかな影響は確認できなかったと回答した。

副査の大滝純司教授からは、肺動脈性肺高血圧症において微小血管症によってハプトグロビンが低下するという仮説について、それをサポートするような他の溶血マーカーとの関連について質問があった。申請者はハプトグロビンとの低下と LDH の増加に関連が見られ、また肺動脈性肺高血圧症のマーカーとして既に確立されている尿酸値も溶血を反映したものである可能性が考えられると回答した。そして究極的には肺動脈性肺高血圧症のモデルマウスなどを用いて血清ハプトグロビン値と組織学的な肺動脈の血栓性微小血管症との関連を示す必要があると回答とした。また末梢血幹細胞移植時に生じた 2 例の重症心筋症についてウイルス性心筋炎の可能性について質問があった。申請者は 1 例については心筋症関連のウイルス検索と心筋生検を行ったが、いずれもウイルス性心筋炎を積極的に示唆する所見は得られなかった。もう 1 例は激烈な経過を辿り剖検の同意も得られなかったため、十分な原因検索が行えなかったと回答した。末梢血幹細胞移植前の心機能スクリーニング法についても質問があり、申請者は心電図と心臓超音波検査によるスクリーニングではいずれも明らかな心機能異常は指摘できなかったが、強皮症による心臓の線維化を検出するためには MRI や心筋生検を行う必要があり、適切なスクリーニング方法についてはさらなる議論が必要と回答した。

主査の西浦博教授からは、抗リン脂質抗体検査の的中率の解釈について質問があった。申請者は、的中率はコホートの有病率の影響を受けるため、有病率の高い自己免疫疾患コホートを対象にした研究結果を有病率の低い一般患者に外挿する場合には十分注意する必要があると回答した。また、相関の検討のみでは因果関係を論ずることはできず、治療による肺動脈圧の低下と血清ハプトグロビン値の時間的推移を検討したことが研究の質向上に寄与したと指摘された。

申請者は上記の質問に対しその主旨を的確に理解し専門領域の文献的見解を混じえて適切に回答した。また、今後の課題や展望についても逐次的に解決すべき問題を明確に挙げ、今後の研究への展開について自らの考えを示すことができた。

この論文は、実臨床上の問題点から出発して自己免疫疾患の難治性病態に対する新たな診断マーカーや治療ターゲットの候補を提示したした点で高く評価される。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに充分な資格を有すると判定した。