



Title	難治性自己免疫疾患における新規疾患活動性マーカーと治療薬に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	谷村, 瞬
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13455号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/74716">http://hdl.handle.net/2115/74716</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2469
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Shun_Tanimura_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 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 谷村 瞬

主査 教授 有川 二郎  
審査担当者 副査 教授 本間 明宏  
副査 教授 村上 正晃  
副査 教授 清野 研一郎

### 学位論文題名

難治性自己免疫疾患における新規疾患活動性マーカーと治療薬に関する研究

(Novel disease activity markers and therapeutic targets for refractory autoimmune diseases:  
systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis)

現在、膠原病疾患の病態解明が進み、新たな治療の進歩は著しいものがある。しかし進行性かつ非可逆的な臓器障害を来し、生命予後が不良となりえる病態も存在する。これよりさらなる疾患活動性マーカーや治療薬の発見・開発が必要と考えられる。申請者はこれら難治性自己免疫疾患のうち、全身性エリテマトーデス (SLE) と関節リウマチ (RA) に焦点を当てた。第1章: SLE の病態から血漿プレセプシン (P-SEP) が疾患活動性を反映する可能性を考え解析を行った。その結果、SLE 患者の感染群と非感染症群で P-SEP 値の有意な差はなく、非感染症群 SLE 患者の P-SEP 値が、SLE の疾患活動性指標である SLEDAI-2K や血清補体価と有意な相関関係にあり、免疫抑制治療によりその値が改善したことを報告した。これより血漿 P-SEP は SLE の新規のバイオマーカーに成りえる可能性があると考えた。第2章: スタチンが脂質プロファイル以外に抗炎症効果などの多面的効果が報告されていることから、動物モデルを用いてスタチンの関節炎抑制効果と機序の解明を目的に研究を行った。env-pX ラットを用いて、フルバスタチン群 (n=6)、コントロール群 (n=5) に分けて評価を行った。その結果、フルバスタチン群はコントロール群と比較して、リウマトイド因子の陽性率が低い傾向を示し、関節腫脹の肉眼的評価、組織学的評価において、有意に関節炎の発症を予防した。また関節超音波検査では、滑膜内血流シグナルの増加率が、フルバスタチン群で有意に低かった。これよりスタチンは関節炎抑制効果があると考えた。審査にあたり、まず副査の本間明宏教授から①SLE 以外の膠原病でも P-SEP は上がるのか。②実臨床でスタチンの効果は実感できるのか。③本実験で用いた超音波のプロープは特殊なものなのかという質問があり、申請者は、①血球貪食症候群など単球が活性化される病態があれば P-SEP は上昇する可能性はある。②実臨床では RA と診断された場合、抗リウマチ薬が投薬されることから、自身として実感はないが、既報のコホート研究では有意に関節炎を抑制している。③我が国の高周波プロープの開発技術によって、臨床用で用いられるプロープでも鮮明な画像を描出できるようになったと回答した。次に副査の村上正晃教授から④SLE 患者の単球の絶対数は多いのか。⑤なぜ IFN- $\alpha$  の刺激だけでは P-SEP は上昇しないのか。⑥スタチンの RA 以外の自己免疫疾患の有効性について報告はないのか。⑦もう少し超音波でより鮮明な画像を描出はできないのかという質問があり、申請者は、④単球の活性化が SLE 患者で高いことは vitro 実験で証

明できているが、単球の絶対数に関しては今後の検討課題としたい。⑤P-SEPの放出にはサイトカイン刺激だけではなく、単球の貪食作用が重要であることが過去に既報からも報告されている。⑥既報からはRAの報告が殆どであるが、同ラットの関節炎以外の評価では血栓症や皮膚血管炎なども改善している印象がある。⑦Superb Micro-vascular Imagingという技術を用いると、よりアーチファクトなく鮮明な画像が描写可能となると回答した。次に副査の清野研一郎教授から⑧非感染症群のSLE患者ではなぜSLEDAI-2Kが低いのか。⑨非感染症群SLE患者の中でもP-SEP値が高値になる群は具体的にどのようなものなのか。⑩低分子G蛋白の中でもRhoに着目した理由について質問があり、申請者は、⑧本実験では感染症群のSLE患者の中でSLEの活動性が高く免疫抑制治療を有した患者は除外しているため。⑨SLEによる臓器障害の中でも肺胞出血やループス腎炎などより重症な臓器障害を呈した患者の方が高い傾向はあったが、症例数が少なく検討は出来ていない。⑩今回卒業論文に記載をしていないが、miRNAの網羅的解析を行った結果、Rhoに関連する遺伝子をコードするmiRNAの変動がより強かったためであると回答した。次に主査の有川二郎教授から、⑪env-pXラットの基本的な説明と関節炎を起こす機序について。⑫env-pXラットを用いた理由について。⑬スタチンの投与方法と容量設定について。⑭スタチンの関節炎抑制効果の機序の解明実験について質問があり、申請者は、⑪機序として、胸腺由来のT前駆細胞がenv-pX遺伝子を発現する胸腺フレームワークを通過する際に、T細胞のネガティブセレクションに何らかの異常が生じ、自己反応性T細胞が末梢中に多量に出現することが報告されているが、そこから関節炎に繋がる機序はまだ検討中である。⑫ヒトのRAは抗CCP抗体などの自己抗体が病態に関与している点で、env-pXラットも自己抗体産生から自然発症で関節炎を認めることから、よりヒトのRAに病態が近いと考えた。⑬スタチンの投与方法は自由飲水であり、投与量設定はヒトでフルバスタチン内服可能最大容量を基準にして、ヒトとラットの体表面積の平均の比から導き出した。投与量別は検討しておらず、今後の検討課題である。⑭先ほどの⑩の質問に重なるが、先の研究につなげ今後の検討課題としたいと回答した。いずれの質問に対しても申請者は概ね適切に回答した。審査員一同はこれらの成果を評価し、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)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。