



Title	ANCA関連血管炎の病態形成におけるシクロフィリンD依存性プログラム細胞死の役割 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	工藤, 孝司
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14487号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/81876">http://hdl.handle.net/2115/81876</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2605
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Takashi_Kudo_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 工藤 孝司

主査      准教授 北 村 秀 光  
審査担当者 副査      准教授 山 田 雅 文  
副査      准教授 北 條 慎太郎  
副査      教 授 畠 山 鎮 次

### 学 位 論 文 題 名

ANCA 関連血管炎の病態形成におけるシクロフィリン D 依存性プログラム細胞死の役割  
(The role of Cyclophilin D dependent necrosis  
in the pathogenesis of ANCA associated vasculitis)

申請者は、病原性自己抗体の産生とともに臓器障害が引き起こされる自己免疫疾患、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）の壊死性血管炎において、ANCA 刺激により誘発される好中球細胞外トラップ（NETs）の形成、ANCA-NETs による血管内皮細胞障害および病態形成への関与について、ミトコンドリアの膜透過性遷移孔（mPTP）の開口を制御することでネクロシスに關与するシクロフィリン D（CypD）に着目して検討を行った。

審査にあたり、まず副査の山田雅文准教授から、ANCA 移入モデルや ANCA 産生 AAV 自然発症モデルにおいて、CypD 遺伝子をノックアウトすることによる表現型への影響や臓器への影響についての質問があった。申請者は、これまで CypD をノックアウトすることで確認された表現型の異常に関する報告はないこと、また CypD をノックアウトすることで脳や肝臓などの臓器において虚血再灌流障害を軽減した報告があると回答した。また、本研究で実施した免疫染色の結果について、細胞死が生じている組織への非特異的な結合の可能性についての質問があり、申請者は、免疫染色に使用した抗体は、論文などで特異性が示されている市販の抗体を使用したこと、ネクロシスした細胞や壊死した組織に対する非特異的な結合の可能性については、コントロール抗体を使用した比較検証の必要性があると回答した。

続いて副査の北條慎太郎准教授からは、AAV は全身性の疾患にも関わらず、AAV 発症モデルにおいて、肺や腎臓での組織傷害が多い理由についての質問があった。申請者は、肺や腎臓は小型血管が豊富な臓器である特徴があるために NETs との物理的な接触が多くなること、またこれらの血管内皮細胞に発現している PlexinB2 が減少することで SEMA4D と結合でき

ず、ROS を制御できなくなることが影響している可能性が考えられると回答した。また細菌感染に加えて新型コロナウイルスを含むウイルス感染による AAV 発症および病態の重篤化の可能性についての質問があり、ウイルス感染により、全身性に炎症を発生する AAV の病態悪化に関与する可能性は考えられると回答した。

また、副査の畠山鎮次教授からはミエロペルオキシダーゼ (MPO)-IgG による NETs 誘導の分子メカニズム、および ANCA 誘導性自己抗体の種類に関する質問があり、申請者はそれぞれ適切に回答した。

最後に主査の北村秀光准教授からは、AAV の発症や病態の程度における性差について、またマウス病態モデルにおいて雌を使用した理由についての質問があった。申請者は、AAV の発症および病勢については、これまで性差の報告はないと回答した。また本病態モデルにおいて雌で統一して検討を行なった理由として、本研究において、主要評価項目の一つとして腎機能があり、これまで C57BL/6 系統の雄マウスは、正常でも尿蛋白レベルにばらつきがあるとの報告があるため、本実験検討では雌マウスを使用したと回答した。また ANCA 誘導 NETs における CypD の作用メカニズムについての質問があり、申請者は、CypD は、細胞内の mPTP を制御し、ミトコンドリア内から過剰な ROS やシトクロム c を細胞質へ流出させることでネクローシスを引き起こし、AAV の壊死性血管炎の病態形成に至る可能性を考えていると回答した。さらに AAV における CypD を標的とした今後の治療法への応用に関して質問があった。申請者は、現在臨床で使用されている CypD 阻害薬は CypD の阻害だけでなくリンパ球を介した免疫抑制作用も報告があり、用量依存的に有害事象を引き起こす可能性があるが、今回のマウスモデルで使用した投与量は臨床で使用される量よりも少ないため、低容量でも壊死を抑制する効果が得られる可能性があること、さらに現在、選択的な CypD 阻害薬の研究が進んでいるため、将来、有害事象の発生リスクが少なく、有効な治療法になる可能性が期待されると回答した。

この論文は、AAV の壊死性病変に CypD 依存性ネクローシスが関与し、CypD の制御により AAV の臓器障害が改善する可能性を示したことにおいて高く評価され、今後の AAV の新たな治療法への発展に寄与することが期待される。

審査員一同は、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）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。