HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	全身性エリテマトーデスにおける臓器病変の病態解明の研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	清水, 裕香
Description	配架番号：2298
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12557号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66059
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuka_Shimizu_review.pdf, 審査の要旨

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　　清水　裕香

	主査	教授　有賀　正
審査担当者	副査	教授　渥美　達也
	副査	教授　水上　尚典
	副査	教授　橋野　聡

学 位 論 文 題 名

全身性エリテマトーデスにおける臓器病変の病態解明の研究
(Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus)

本研究において、臨床研究では全身性エリテマトーデス (SLE) におけるステロイド投与後の精神神経症状 (PSNP) の発症頻度は高く、精神神経疾患の既往、抗リン脂質抗体症候群 (APS) の合併が独立したリスクファクターであることが見出され、多くは免疫抑制剤が有効であり、精神神経ループス (NPSLE) に分類される可能性が示された。また、基礎研究では SLE の疾患活動性に関わらず、T 細胞で発現が亢進していた Mx1 (Myxovirus Resistance Protein1) に着目し、NPSLE での血清、髄液 Mx1 濃度は ELISA kit 間で一定の結果は得られなかったが、in house で ELISA を構築し、ループス腎炎 (LN) における PBMC、腎組織では Mx1 の発現が亢進しており、さらに、免疫抑制療法で抑制される可能性を見出し、Mx1 が SLE の新規診断マーカー、治療ターゲットとなりえる可能性が示された。

審査にあたり、副査の橋野教授から、NPSLE がステロイドのきっかけではなく、ステロイド投与後に発症した可能性について質問があった。申請者は高疾患活動性の病勢に治療開始が間に合わず、ステロイドに関係なく NPSLE を発症した可能性はあるが、その判別は困難であると回答した。次に、ステロイド投与が精神神経症状をきたす機序について質問があった。申請者は、既報を交え、高濃度コルチコステロイド状態では神経伝達物質、他のステロイドホルモンへ影響、グルココルチコイド受容体のダウンレギュレーションによる炎症性サイトカイン濃度の上昇、グルココルチコイド受容体遺伝子の polymorphisms が起因する SLE 個々人の反応性の相違など多様な病態が複合し PSNP が誘発される可能性があるが詳細は明らかになっていないと回答した。また、*de novo* NPSLE と PSNP の脳組織の相違や脳の Mx1 の発現について質問があった。申請者は NPSLE の脳組織を実臨床で得ることは困難であり、両者の検討は難しいが、本研究では NPSLE 剖検例で 1 例は脳組織の脱髄部で Mx1 発現を認め、強力な免疫抑制療法後の剖検例の脳では Mx1 は認めず、脳組織の検討は今後の課題であると回答した。

次に、副査の水上教授から、スコアリングによる PSNP 鑑別の可能性の質問があった。申請者は、各種臨床マーカーを解析した結果、精神神経疾患の既往、APS の合併が抽出されたもので、既報にある他のマーカー (IL-6 や抗リボゾーマル抗体等) を含めた解析は困難であり、後ろ向き観察研究では限界があると回答した。次に、免疫抑制療法による血中

Mx1 発現の抑制について質問があった。申請者は高疾患活動性 SLE の PBMC における mRNA レベルの Mx1 高値の報告がある一方、経時的に活動性を反映しないという報告もある。本研究は同患者において腎組織、末梢血の Mx1 レベルを経時的に解析できていないため、直接的に評価はできないが、腎組織では治療により発現が抑制される可能性があり、今後の経時的な腎組織、末梢血での Mx1 蛋白の解析の必要性を回答した。

主査の有賀教授からはなぜ T 細胞での発現異常分子を検索し、疾患活動性に関わらず、発現が亢進している Mx1 に着目したのかと質問があった。申請者は SLE の病態に T 細胞は強く関与しており、多くのシグナル異常の報告もあり遺伝子発現の異常が予測され、疾患が低い場合も発現が亢進し、IFNα 誘導遺伝子の代表である Mx1 が潜在的に SLE の臓器障害発症に関与している可能性を仮定し、研究をすすめたと回答した。

最後に副査の渥美教授から SLE における Mx1 発現の特異性についての質問があった。申請者は他疾患でも Mx1 発現亢進の報告があり、必ずしも特異的とは言えないが、SLE においては臓器障害に Mx1 発現が強く関連している可能性を回答した。さらに、非 SLE 全身性自己免疫疾患に発症した PSNP について質問があった。多発性筋炎/皮膚筋炎、血管炎症候群で PSNP を発症していたが、精神的支持加療、ステロイドの漸減により改善し、精神症状の再発例はなかったと回答した。

この論文は臨床分野では SLE における PSNP 発症の特異性、リスクファクターの解析し、PSNP-SLE の病態理解、治療ストラテジーを考える上で、新たな知見を示している。また基礎分野では LN の末梢血、腎組織でも発現が亢進している Mx1 が SLE の新規マーカー、治療ターゲットである可能性を見出し、臨床、基礎の両方向から SLE の難治性病態 NPSLE、LN の病態理解に挑んだ極めて高く評価できるものである。

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充分な資格を有するものと判定した。