



Title	抗リン脂質抗体症候群の病態解明の研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	久田, 諒
Description	配架番号 : 2402
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13023号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70312
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryo_Hisada_review.pdf, 審査の要旨



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 久田 諒

審査担当者	主査	教授 豊嶋 崇徳
	副査	教授 橋野 聡
	副査	教授 有賀 正
	副査	教授 清野 研一郎

学 位 論 文 題 名

抗リン脂質抗体症候群の病態解明の研究
(Pathogenesis of Antiphospholipid syndrome)

本論文において申請者は、基礎研究として抗リン脂質抗体症候群(APS)患者における末梢血リンパ球サブセット解析を行い、一塩基多型(SNP)、Interferon 関連の遺伝子発現との関連を明らかにした。更に *ex vivo* の系で抗リン脂質抗体(aPL)を産生・検出する方法を用いて、Plasmablasts を含む CD20 陰性 B 細胞が aPL 産生に関与していることを示した。また臨床研究において、aPL 陽性患者において血小板減少症は血栓症発症リスクを増加させることを示し、aPL の力価・種類から計算される抗リン脂質抗体スコア(aPL-S)と血小板数による血栓症発症リスクの層別化を提唱した。また、全身性エリテマトーデス(SLE)患者における特発性大腿骨頭壊死(ION)発生のリスク因子として aPL-S 高値を新たに抽出した。

審査における質疑応答では、(1)Plasmablasts の表面抗原マーカーはどのようなものがあるか、(2)Plasmablasts は他の疾患でも上昇がみられるか、(3)Plasmablasts を抑えることが期待される治療にはどのようなものがあるか、また多発性骨髄腫に治療適応となっている抗 CD38 抗体は奏効しうるか、(4) aPL 陽性血小板減少患者において過凝固になっていることを示すマーカーはあるか、(5)aPL 陽性血小板減少の機序と治療法はどのようなものか、(6)aPL 陽性血小板減少の研究において多変量解析は施行したか、(7)SLE に限らず aPL 陽性患者は ION 発生リスクが上がるのか、などについて説明を求められた。申請者はそれぞれ、(1)報告によって多少差があるが、今回は CD3⁺ CD19⁺ CD20⁺ CD27⁺⁺ CD38⁺⁺を Plasmablasts と定義しており、他には CD138⁺などもマーカーとなりうる旨、(2)SLE や関節リウマチなど様々な膠原病で疾患活動性との相関が示されており、近年注目されているが APS においてはこれまでに検討された既報は無く、初めての報告となる旨、(3)現時点で確立した治療は無く、*in vitro* で JAK inhibitor が Plasmablasts を抑制したとの論文はあるが、実臨床では Plasmablasts の減少は見られておらず、また抗 CD38 抗体についてはこれまで検討されていなかったが、機序として効果が期待されるため今後の研究が待たれる旨、(4)現在血栓症のリスクを正確に反映するような凝固線溶マーカーは確立されておらず、血小板減少に限らず APS の管理における大きな課題となっている、今回の研究はそういった状況の中で、血小板数と aPL-S を用いて血栓リスクの層別化が可能となることに意義があると考える旨、(5)血小板減少の機序として aPL による血小板機能活性化や、免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)と同様に血小板膜蛋白に対する自己抗体による血小板破壊が想定されており、ITP と同様にステロイド投与により血小板数は増加するが、興味深いことに抗血小板薬のみでも血小板数が増加する症例がある旨、(6)症例数が少ないため多変量解析は行う

ことができなかったが、リスクとして疑われる因子毎にサブグループ解析を行うことで他の交絡因子の影響が無いことを示しており、今回の発表では SLE の有無によるサブグループ解析の結果を提示した旨、(7)SLE 患者では ION の発生頻度が非常に高く、また aPL 陽性率も高いためリスク因子として抽出が可能となっているが、他の疾患では ION 発生率や aPL 陽性率が低いためリスク因子としての解析は難しく、また原発性 APS については基本的にステロイド治療を行わないため ION は発生しない旨、につき回答した。

本研究で得られた成果により、APS において Plasmablasts が重要な役割を果たしていることが明らかとなり、CD20 陰性 B 細胞を抑制する治療が aPL の減少に寄与する可能性が示唆された。APS は未だに未解明な部分の多い難治性疾患であり、これらの研究をもとに今後病態解明が一層発展するとともに、aPL 産生を抑制する新規治療法の開発につながることを期待される。

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。