



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	免疫グロブリン製剤が好中球細胞外トラップ形成および抗好中球細胞質抗体関連血管炎発症に及ぼす影響 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	魚住, 諒
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第13779号
Issue Date	2019-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/76422
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryo_Uozumi_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（保健科学）

氏名：魚住 諒

審査委員	主査	教授	山口博之
	副査	教授	恵 淑萍
	副査	准教授	政氏伸夫

学位論文題名

免疫グロブリン製剤が好中球細胞外トラップ形成及び抗好中球細胞質抗体関連血管炎発症に及ぼす影響

免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)は、低グロブリン血症や重症感染症のみならず自己抗体が病態形成に関与すると考えられている特発性血小板減少性紫斑病、川崎病、ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経根障害といった疾患にも効果が認められている。抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)は、血清中の ANCA 陽性を特徴とする小型血管炎であり、本邦における代表的な AAV はミエロペルオキシダーゼ(MPO)-AAV である。MPO-AAV では好中球が持つ MPO 上のエпитープに対する自己抗体(MPO-ANCA)に病原性があり、その産生には好中球細胞外トラップ(NETs)の制御異常が関与している。NETs は活性化した好中球から産生される抗菌物質や細胞質成分(MPO やラクトフェリンなど)を含む DNA 繊維マトリックスだが、体内に侵入した病原体を捕捉し殺菌するために必要不可欠な自然免疫系システムの一つである。その一方で、何らかの原因(例えば血中 DNase 活性の低下など)で細胞外に NETs が安定的に維持されると、好中球細胞質成分に対する自己抗体 ANCA を誘発し、血管内皮細胞障害が惹起され、AAV の原因となる。AAV の標準的な寛解療法としては、免疫抑制剤の投与が一般的だが、日和見感染など重篤な副作用を誘発するので、AAV に対する新たな治療法の開発が強く求められている。そこで著者は、IVIG による MPO-AAV の発症抑制効果とその機序に関して、細胞(*in vitro*)及び個体レベル(実験動物: *in vivo*)で検証を行った。

まず健常ヒト末梢血由来好中球を採取し、IVIG 前処理が好中球の PMA 刺激による NETs 形成に与える影響について、SYTOX Green を用いたフローサイトメトリーと蛍光顕微鏡観察により検証した。その結果、IVIG 前処理は、好中球の NETs 形成を有意に抑制した。次に以前著者ら研究グループが確立した MPO-AAV ラットモデルを用いて、IVIG 投与ラットが腹膜組織における NETs 形成に与える影響について組織免疫染色を主体とする画像解析にて検証した。その結果、IVIG 投与により腹膜組織での NETs 形成が有意に抑制されることを見いだした。これらラットの MPO-ANCA 抗体価を測定したところ、IVIG 添加ラットでは未添加ラットと比較して MPO-ANCA 抗体価が有意に低下していることも確認した。またこの MPO-AAV ラットモデルでは、肺胞出血が血管炎病変の指標となるが、IVIG 投与により、肺胞出血病巣数が有意に低下した。さらに NETs 誘導の内因性制御因子としてラクトフェリンの役割が注目されているが、IVIG 添加好中球ではこのラクトフェリン濃度が有意に増加することを発見した。

このようには、これらの研究成果は、極めて明確に血管炎の病態形成に深く関わる好中球 NETs 形成の制御異常が、IVIG を添加処理することで改善する可能性を示唆していた。よってこれらの研究成果より、AAV の病態機序解明のみならず IVIG による AAV の治療への応用が強く期待された。

よって審査委員一同、著者を北海道大学博士（保健科学）の学位を授与される資格あるものと認める。