



Title	難治性自己免疫性疾患の病態解明と新規治療薬の開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	麻生, 邦之
Description	配架番号 : 2672
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14925号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85727
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	ASO_Kuniyuki_review.pdf



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 麻生 邦之

主査 准教授 外丸 詩野
審査担当者 副査 准教授 山田 雅文
副査 教授 清野 研一郎

学位論文題名

難治性自己免疫性疾患の病態解明と新規治療薬の開発
(A novel therapeutic approach for refractory autoimmune diseases)

申請者は、細胞内代謝変調に起因した T 細胞サブセットの imbalance に着目し、自己免疫疾患の病態解明や新規治療法の開発を目的とし、「抗炎症性代謝産物による Th17/Treg imbalance の是正」と「全身性エリテマトーデスにおける抗 gAChR α 3 抗体の臨床的意義の検討」の研究結果について報告した。

審査にあたって、副査の山田准教授より、代謝産物 X（特許申請の為に明記せず）が解糖系抑制機序に関する質問があり、申請者は RNA-sequencing の結果からグルコーストランスポーター 1 (GLUT1) をコードしている *Slc2a1* 発現が低下していることから、糖の取り込み低下が解糖系全体を抑制している可能性があること、既報ではマクロファージで X による解糖系酵素活性の抑制が報告されていることから、本研究でも解糖系酵素活性が抑制されている可能性が考えられると回答した。また、モデルに実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルを選択した理由について質問された。申請者は X には既にマクロファージに対する抗炎症作用があることが分かっており、X の全身投与では off-target 効果を排除できないため、T 細胞への影響に絞って評価するために transfer EAE モデルを選択したと回答した。その他、抗交感神経節アセチルコリン受容体抗体 (Anti-gAChR Ab) の測定系における、RIP assay と LIPS assay の違いについての質問があった。申請者は、RIP assay では α 3 subunit と β 4 subunit に対する自己抗体を区別できないが、LIPS assay では α 3 subunit に対する自己抗体 (Anti-gAChR α 3 Ab) を特異的に検出できると回答した。

次に副査の清野教授から、培養上清に加えた X が T 細胞の代謝変調を誘導する過程について質問があった。申請者は、他施設による既報では X を培養上清に添加することで、マクロファージ内の X 濃度が上昇することが確認されており、機序は不明であるものの、トランスポーターによる細胞内へ取り込みの可能性が考慮されると回答した。また、X による T 細胞の **viability** の影響について質問があった。申請者は高濃度では細胞毒性が現れるが、本研究では **viability** に影響が出ない濃度で行ったと回答した。また、EAE 以外のモデルの X 効果についての質問があった。申請者は全身性エリテマトーデス (SLE) のモデルマウスである MRL/lpr に対し、X のプロドラッグの腹腔内投与を行い、MRL/lpr の疾患活動性を抑制し得る結果を得たが、他施設の報告では X プロドラッグは細胞内 X 濃度を上昇させなかったとの報告があり、我々の研究では採用しなかったと回答した。Anti-gAChR α 3 Ab を SLE で測定するに至った理由について質問があり、申請者は実臨床においてループス腸炎患者にみられる広範囲に渡る異常な腸管拡張や膀胱炎の併発を認める症例があり、自律神経系の異常が背景にあるのではないかとリサーチクエスチョンを抱いており、自律神経症状と関連がある同抗体を測定するに至ったと回答した。

最後に、主査の外丸准教授からヒト血中における X の検出の有無について質問があった。申請者は近年の既報において関節リウマチ (RA) 患者の血漿で X が検出されており、その上昇は RA の低疾患活動性と関連していたと回答した。さらに血中の循環 X の存在を踏まえた上で、その治療応用についてどのような発展を考えているかという質問があった。申請者は自己免疫疾患が臨床症状・背景病態の面で多様性があり、基本的には Th17/Treg imbalance を有する患者群を末梢血単核細胞のサブセットから分類し、現在開発中の drug delivery system を用いて CD4 陽性 T 細胞に選択的に X を取り込ませることを考えていると回答した。また、Anti-gAChR α 3 Ab のような自己抗体の産生と Th17/Treg の imbalance の関連について質問があり、Th17 のような CD4 陽性 T 細胞は抗原提示細胞と B 細胞の間を取り持つ役割を果たしており、既に報告されている SLE に疾患特異的な T 細胞受容体の存在から、特定の自己抗原提示に呼応した自己抗体産生に関連していることが推察されるが、本研究ではその関連については検討しておらず、今後の検討課題としたいと回答した。

申請者は上記の質問に対し、専門領域の文献的見解や臨床経験を交えて、適切に回答した。この論文は、難治性自己免疫疾患の新たな臨床的評価指標・治療法の候補を提示した点で高く評価され、今後の臨床応用が期待される。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)の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。