



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Diagnosis and Characterization of Endoscopic Findings in XIAP Deficiency [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	ABDRABOU, Shima Said Mohamed Ali
Description	配架番号 : 2667
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14926号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85728
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	ABDRABOU_Shima_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 アブドラブ シャイマ セイド モハメド アリ
ABDRABOU Shimaa Said Mohamed Ali

主査 教授 坂 本 直 哉
審査担当者 副査 教授 清 野 研 一 郎
副査 准教授 外 丸 詩 野

学位論文題名

Diagnosis and Characterization of Endoscopic Findings in XIAP Deficiency
(XIAP 欠損症の診断と内視鏡所見の特徴に関する研究)

申請者は、反復性の血球貪食性リンパ組織球症(HLH)と難治性の炎症性腸疾患(IBD)を合併した患者について、T cell blasts における XIAP 発現欠損をもとに XIAP 欠損症と診断したことに加え、患者に共通してみられた IBD 内視鏡所見について説明した。

審査にあたり、まず副査の外丸詩野准教授より、フランスとの共同研究による XIAP non-coding exon 1 の欠損の影響についての結果をなぜ学位論文に加えなかったのかという質問がなされた。申請者は、これらの結果を含む論文は学位論文提出締め切り日以降に受理されたためであると回答した。続いて、今回 XIAP 欠損症患者にみられた IBD 内視鏡所見の新規性について質問があり、申請者は4症例全てで広い縦走潰瘍が多発し、潰瘍周囲は直線状で隆起がなくスプーンで掘ったような潰瘍所見を認め、これは今まで報告されていない所見であり、既報では浮腫、潰瘍、炎症といった非特異的な所見のみの記載にとどまっていると回答した。さらに、XIAP 欠損症患者における IBD の病理組織学的所見について、それがどのように今回の特徴的な内視鏡所見に結び付いているのか、そしてクローン病の病理組織学的所見との相違について質問がなされた。申請者は、病理組織学的には単核球浸潤、肉芽腫と好中球性陰窩炎の所見であり、クローン病でも同様の所見がみられるがより軽度であることから、XIAP 欠損症では高度で活動性のある炎症が特徴的な広い縦走潰瘍を生じた可能性があるかと回答した。

次に副査の清野研一郎教授より、XIAP 蛋白を発現している細胞種について質問があり、申請者は、広い細胞種で発現していること、血球系ではどの細胞種でも同程度発現していると回答した。続いて、末梢血単核球と T cell blasts でなぜ XIAP 発現パターンが異なるのかについて質問があり、申請者は、末梢血単核球では血液や患者の状態の影響が大きいこと、そしてその例として高フェリチン血症と下痢を呈した全身型若年性特発性関節炎患者の発症時の末梢血単核球では XIAP 発現が著明に低下してみえたが、T cell blasts では全く正常という結果であったこと

をあげた。さらに、本疾患の病態生理と免疫学的な異常について質問された。申請者は、XIAP は NOD を介した炎症シグナルに関わり、本疾患では NOD シグナル異常によりクローン病様の肉芽腫性腸炎や肛門周囲病変を生じると考えられると回答した。申請者はさらに、XIAP 蛋白は caspase 3, 7, 9 の阻害を通してアポトーシスを抑制し、活性化 T 細胞の生存や増殖を促進すること、インフラマソームの抑制性シグナルにも関わっていることから、XIAP 欠損症ではアポトーシス亢進や IL1 β , IL18 などの炎症性サイトカイン過剰産生が、慢性炎症、さらには HLH や IBD を生じる可能性について回答した。さらに、Treg について質問がなされ、申請者は、Treg は調べていないが、既報では Treg 機能は正常で XIAP 欠損症の病態への明らかな関与はないといわれていると回答した。申請者はさらに、EB ウイルス感染防御に重要な invariant NKT 細胞分画を患者で調べたところ正常であったことから、XIAP は NKT 細胞分化や生存に必須ではないことが示唆されたことを加えた。

最後に、主査の坂本直哉先生から、今回解析した 4 例の XIAP 欠損症患者における genotype や XIAP 発現と IBD の重症度との間の相関の有無について質問がされた。申請者は、今回の 4 症例はいずれも XIAP 蛋白が完全欠損し、臨床的には難治性 IBD を呈していることから、両者の間には関連性がある可能性があるとして回答した。続いて、non-coding exon 1 欠損を有する Patient 4 では XIAP 蛋白は完全に欠損しているが mRNA は僅かながら認められたことについて質問があり、申請者はフランスグループとの共同研究で、Patient 4 で欠損していた non-coding exon 1 領域が promoter として機能することが明らかになったことに加え、以前の報告ではこの領域に internal ribosome-entry site (IRES) が存在し翻訳にも関わっていることが示されていることから、Patient 4 の蛋白レベルでの完全欠損は、転写や mRNA 安定性の障害に加えて、翻訳障害にも起因していると考えられると回答した。

この論文は、通常の遺伝子解析や網羅的な遺伝子解析では見逃されうる変異を有する XIAP 欠損症も正確に診断をするための検討がなされている。また、症例数は十分ではないものの、XIAP 欠損症特異的な内視鏡所見によって、より早期に XIAP 欠損症を見出し、造血幹細胞移植による根治につなげられる可能性があり、高く評価される。

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て、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資質を有する者と判断した。