HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	強皮症並びに関節リウマチの病態評価および病態解明に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	蜷川, 慶太
Description	配架番号：2708
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14970号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85846
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NINAGAWA_Keita_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　蜷川　慶太

主査　教授　岩崎　倫政

審査担当者　副査　准教授　北條　慎太郎

副査　准教授　外丸　詩野

学 位 論 文 題 名

強皮症並びに関節リウマチの病態評価および病態解明に関する研究

(Research on evaluation and elucidation of the pathogenesis of scleroderma and rheumatoid arthritis)

申請者は膠原病診療における問題点に着目し，3 つの研究について報告した．第一部では強皮症性肺高血圧症における境界型肺高血圧症でのスクリーニングアルゴリズムの作成を行った．また，早期から呼吸機能検査で DLco が低下することを明らかにし,鋭敏なマーカーとなる可能性を示した．第二部では強皮症性肺高血圧症における左心疾患の合併の評価に関する研究を行った．従来の肺高血圧症における左心疾患の合併の指標であった肺動脈楔入圧が 15mmHg 以上という基準が，強皮症においては満たないことがあったが，本研究では強皮症においては右心カテーテル検査のみならず，心臓超音波検査や心臓 MRI など機能的な評価も組み合わせることでより正確に評価できると結論づけた．第三部では関節リウマチにおけるオートファジーと JAK-STAT 経路の関係と，それらの病態に対する影響に関して研究を行った．共に関節リウマチの病態に大きく影響する機構であるが，これらの関わりに関しては不明であった．今回の研究ではオートファジーによって引き起こされるシトルリン化ビメンチンの生成や，HLA-DR による抗原提示が JAK-STAT 経路を阻害することで抑制されることを明らかにし，オートファジーが JAK-STAT 経路の調整を受けていることを示した．

審査にあたり，副査の北條准教授からは実験で使用した JAK 阻害薬である Upadacitinib の条件検討の際に viability の評価だけでなく毒性の評価に関して質問があった．申請者は現時点では評価できていないが，現在実施を準備していると回答した．それに対し北條准教授から，濃度検討の際には細胞に対する毒性の評価も条件検討には重要であると助言があった．続いて，飢餓刺激で亢進したオートファジーが JAK 阻害薬によって抑制され，シトルリン化ビメンチンの産生にも影響することに関して分子的な機序としてどのようなものが考えられるか，また，それに関して何かわかっていることはあるかと質問があった．それに対し，申請者はオートファジーの上流で JAK-STAT 経路が制御を行っていることは今回明らかとなったが，詳細なメカニズムに関しては不明で，今後検討していく余地のある部分であり，今後の実験を予定していると回答した．また，関節リウマチは女性に多い疾患

であり，今回使用した滑膜線維芽細胞も女性患者からのものが多かったが，オートファジー活性などに性差は関係しているか質問があった。申請者は性差に関しての検討は行っていないが，抗シトルリン化蛋白抗体の陽性か陰性かによってオートファジー活性の強さやその先の現象に関して強度の違いがある可能性はあり，今後さらにデータを集めていく予定であると回答した．

副査の外丸准教授より，強皮症性肺高血圧症の研究が同じ患者群を対象としているが，構成を 2 部に分けた理由に関して質問があり，申請者は第一部は境界型肺高血圧のスクリーニングに関する研究で，第二部は強皮症性肺高血圧症の左心疾患の合併の有無に関する研究であり，研究毎のメッセージを明確にするために 2 部構成にしたと回答した．続いて，他の膠原病性肺高血圧症や特発性肺高血圧症に関して，今回の研究結果を基に評価を行ったことがあるかの質問があり，申請者は他の疾患での検討は行っていないが，強皮症性肺高血圧症がその他の膠原病や特発性肺高血圧症とは免疫抑制薬への反応性や他の臓器疾患の合併という点で異なることから，今回の研究結果が強皮症性肺高血圧症に特異的なものである可能性があると回答した．

主査の岩崎教授より，オートファジー活性化のマーカーである LC3 の Western Blotting の結果に関して，LC3 の値がサンプル間でばらついているが，実際の患者でもこのようなばらつきは見られるか，また患者背景としてばらつきの原因として挙げられるものはあるか質問があった．申請者はサンプル間のばらつきは確かに認められ，またそのようなサンプルが抗シトルリン化蛋白抗体陰性の患者に多く見られる傾向があったと回答した．続いて，今回の結果で変形性関節症の患者のオートファジー活性に関して，JAK 阻害薬の投与の有無で明らかな変化が認められなかったとのことであるが，投与前のオートファジー活性はどうであったか質問があり，申請者は既報では変形性関節症の患者でもオートファジー活性が亢進しているとする報告はあるが，今回の実験では同様の傾向は確認できなかったと回答した．それに対し，変形性関節症患者の人工関節置換術では，炎症が軽度で構造破壊による機能障害が主訴の患者が対象になることが多いので，活動性炎症のある患者が含まれていない可能性も考えられ，今後検討する余地ありと助言があった．

この論文は，自己免疫疾患の難治性病態の診療における新たな評価法を提示した点や病態の解明に寄与した点で高く評価され，今後の臨床への応用が期待される．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）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した．