



Title	関節リウマチ患者の合併症評価ならびに病態解明に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	吉村, 大
Description	配架番号 : 2794
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15476号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90023
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	YOSHIMURA_Masaru_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 吉村 大

主査 教授 福原 崇介
審査担当者 副査 教授 清野 研一郎
副査 教授 今野 哲

学位論文題名

関節リウマチ患者の合併症評価ならびに病態解明に関する研究
(Research on evaluation of complications and elucidation of pathophysiology in patients with
rheumatoid arthritis)

本論文において、申請者は関節リウマチ (RA) 患者における静脈血栓塞栓症 (VTE) とニューモシスチス肺炎 (PCP) という予後を左右する 2 つの重大な合併症に関する臨床研究と、RA の病態解明に関する基礎研究を行った。第一章の第一節では、RA 患者において疾患活動性の持続が VTE の発症リスクであるという仮説の下に VTE 群と非 VTE 群を比較検証し、非 VTE 群と比べて VTE 群で疾患活動性の持続の指標である time-averaged DAS28CRP が有意に高いことを示した。この結果から、臨床的寛解の維持が VTE のリスク低減に有益である可能性が示唆された。次に第一章第二節において、RA 患者における PCP の予防効果に対するサラゾスルファピリジン (SASP) の有用性について研究を行った。ベースライン時から 1 年間の PCP の発生が SASP の内服によって有意に低下することを示した。安全性に関しても評価を行い、SASP の副作用は軽症～中等症が多く高齢者でも比較的安全に使用できる可能性を示した。最後に第二章で、オートファジーおよびオルガネラ間相互作用に着目した抗シトルリン化タンパク質抗体産生機序の解明の研究を行った。RA の滑膜線維芽細胞 (RA-FLSs) においてビメンチンはオートファゴソームがリソソームと融合する前にシトルリン化されることを示した。

審査にあたり、副査の清野教授から第一節の研究について、研究デザインとしてネステッドケースコントロール選んだ理由について質問があった。申請者は、VTE 群と非 VTE 群との間で RA における経時的な疾患活動性の持続を評価するにあたり、同デザインを用いることが有用であると考えると回答した。続いて、第二節の研究について、SASP 群とコントロール群とで患者背景が異なっていることがアウトカムである PCP 発症に影響を与える可能性があるかとの質問があった。この質問に関しては、SASP 群とコントロール群において患者背景が異なっており、SASP 群の方が一般的に感染症に対してリスクが高い集団であったにもかかわらず PCP の発症は見られなかった。加えて、両群において傾向スコアでマッチングさせて患者背景をそろえた場合においても結果は同様であったことから PCP 予防に対する SASP の効果があると考えていると回答した。ま

た、第二章の研究について、p62 に着目した理由についての質問があった。この質問に対して、申請者はビメンチンのシトルリン化に関してオートファジーの一連のプロセスにおいてリソソームの関与がないことが示唆されたため、その前段階であるオートファゴソーム形成段階における重要なタンパク質として、数あるタンパク質の中で、当グループにおける先行研究で RA の病態との関与が示唆された p62 にまず着目し、実験を行うこととしたと回答した。最後に、学位論文の体裁についての修正が求められ、申請者は後日修正し再提出すると回答した。

副査の今野教授からは、第一節の研究について、time-averaged DAS28 測定頻度と間隔についての質問があった。申請者は、time-averaged DAS28CRP について、観察期間中血栓症を発症するまでの間で可能な限り測定され、その頻度や間隔は患者によって異なると回答した。その回答を踏まえ、今野教授から、今後、time-averaged DAS28CRP を用いて血栓症発症のリスク評価を行う前向き研究と実施するにあたり、より指標としての精度を高めていくための方法についての助言があった。また、第二節の研究に関して、SASP が PCP の発生率を減少すると結論づけているが、この研究でそう結論づけて良いかという質問があった。この質問に対して、申請者は、今回の集団においては言えるかもしれないが、再現性には限界があり、全ての RA 患者に対して同様な結果になると本研究で結論づけることはできないと考える回答した。また、第二章の研究に関して、RA において様々な薬剤が出て寛解を目指す治療が実現できるようになっている現代において、本研究における最終的な目的についての質問があった。これに対して、申請者は様々な薬剤が使用可能となつてはいるが、いまだに治療反応性が乏しい患者がいることから、本研究がさらに発展し新たな RA 治療につながれば良いと回答した。

最後に主査の福原教授から、第一節の研究の目的について、time-averaged DAS28CRP の有用性を評価する目的なのか疾患活動性の持続と VTE との関連性を見ることが目的なのかどちらなのかという質問があり、申請者は、疾患活動性の持続の指標として time-averaged DAS28CRP を用いており、この指標は疾患活動性の持続を評価するための手段であり、本研究の目的は VTE の発症と疾患活動性との関連性を評価することであると回答した。また、第二節の研究に関して、SASP によって安全に PCP を予防できるのであれば、リスクがある患者に全例 SASP を投与すれば良いという考えはあるかとの質問があった。申請者は、今回の研究においては、SASP が PCP 予防に有用であることが示されたが、臨床現場では PCP 予防の第一選択はバクタであり、PCP 発症リスクが高い患者に対してはバクタが優先され、本研究の結果のみで PCP のリスクを有する RA 患者全例に SASP を投与すべきであるとは言えないと考える、ただ、医師によっては SASP に PCP 予防効果を期待して投与をすることもあると回答した。最後に、実験でタンパク質をノックダウンしてシトルリン化ビメンチンの発現量に差がないという結果が出た時に、そのノックダウンが十分だったどうかの検討が必要であり、ノックダウンされたタンパク質の機能が有意に落ちていることを示さないことには、ノックダウンがシトルリン化ビメンチンの発現量に影響がないと結論づけることは言えないため、本研究における結論は過言であるとの指摘があった。申請者は、指摘の通り今回の研究では、タンパク質をノックダウンした際の機能評価を実施しておらず、今後実施する予定であると回答した。

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。