HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	難治性自己免疫疾患ならびにもやもや病の病態解明と新規バイオマーカーの探索［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	工藤, 友喜
Description	配架番号：2881
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16200号
Issue Date	2024-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94089
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KUDO_Yuki_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　　工　藤　友　喜

	主査	教授	村　上　正　晃
審査担当者	副査	准教授	橋　本　大　吾
	副査	教授	小　林　弘　一

学位論文題名

難治性自己免疫疾患ならびにもやもや病の病態解明と新規バイオマーカーの探索
(Exploration of pathophysiology and novel biomarkers in systemic autoimmune diseases and Moyamoya disease)

本研究は、難治性自己免疫疾患のうち、頻度は高いが病態が未解明な全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus: SLE)、全身性強皮症（systemic sclerosis: SSc）及び背景に自己免疫疾患が関与する症例の多いもやもや病の3疾患に着目し行われたものである。

SLE の研究は、疾患活動性を反映する新規バイオマーカーの探索を目指し実施された。プロテオーム解析と臨床データの相関解析から申請者はCKAP4及びCLEC7Aに着目した。両タンパク質は末梢免疫細胞サブセット解析では特に、SLEの病態への関与が示唆されるTfhならびにTph関連サブセットと正の相関傾向を認めた。よって血清CKAP4値及びCLEC7A値は、SLEの疾患活動性を反映する可能性があることが示された。

SSc の研究は、特に難治性の肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）合併例であるSSc-PAHの病態解明を目指し実施された。患者由来iPS細胞から誘導した血管内皮細胞（endothelial cells: EC）のRNA-sequenceから、患者由来ECで発現低下を認めたcaveolin 1（CAV1）に着目し、CAV1がEndo-MTを介してSSc-PAHの病態形成に関与しうることが示された。

もやもや病の研究は、血清CH50低値を認めたもやもや病患者における、補体活性化経路異常を見出すことを目指して実施された。患者はもやもや病感受性遺伝子の変異は無かったが、補体C6遺伝子のホモ接合型ミスセンスバリアントを認め、C6タンパク質の量的、機能的欠失を認めた。患者の父と弟はヘテロ接合型C6遺伝子バリアントを有しCH50値は正常であり、血清補体価低値もやもや病患者におけるC6遺伝子バリアントならびにC6タンパク質欠損が示された。

審査にあたり、まず副査の橋本准教授からSLE研究について、SLEはB細胞と関連する報告が多い中、着目した免疫サブセットにT細胞への偏りが認められる点について質問があった。申請者は、T、B、樹状細胞など広く評価したが、本研究は治療介入済の患者も多く、CD19を標的とした治療ではB細胞が減少傾向となるなど検出が難しい細胞集団も多か

った旨回答した。併せて、次のコホート研究では未治療患者や治療内容との関連性の評価が重要であると回答した。また副査の橋本准教授からは、SLE 研究における次のバリデーションコホート研究での CKAP4、CLEC7A 測定方法について質問があり、申請者は、臨床応用を考慮し、簡便に測定可能な ELISA 法での系の確立を目指していると回答した。続いて副査の小林教授から SLE 研究について、SLE の病態に関与する Type 1 Interferon（IFN）について検討しているか質問があった。申請者は、本解析では測定対象に type 1 IFN ファミリーが含まれず未測定だが、type 1 IFN は特に SLE の重症例の一つである精神神経ループス（neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: NPSLE）の病態形成に関与し、かつ CLEC7A は SLE モデルマウスのミクログリアで高発現すると知られていることから、今後 ELISA 法などで type 1 IFN を測定し関連性を評価することが重要であると回答した。さらに小林教授からは SSc 研究について、患者由来 iPS 細胞の樹立症例数について質問があり、申請者は、同じく SSc-PAH の 4 症例において樹立を試みたが、免疫抑制剤による治療介入があると iPSc の樹立、及び未分化状態の維持が難しく、研究に問題なく使用できる品質の細胞が作製できたのは 1 例だけであったと回答した。最後に主査の村上教授から SSc 研究について、CAV1 発現が低下する症例の有無に関する質問があり、申請者は SSc では CAV1 発現の低下を認める症例の報告があると回答した。また村上教授からはもやもや病研究に関して、C6 欠損ともやもや病の病態の関連は確からしいか、との質問があり、申請者は本症例のみで関連性を示すことは厳しいが、C6 欠損症は日本における有病率が 0.0027%と極めて少なく、症例の蓄積も容易ではない旨回答した。

この論文は、難治性で希少な自己免疫疾患の研究から新規バイオマーカーや治療ターゲットを見出す糸口を掴んだ点において高く評価され、これら疾患の病態研究を一層進めることで、難治性疾患患者の未来に繋がることが期待される。

審査委員一同は、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。