



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	全身性エリテマトーデスの難治性病態における新規治療戦略の探索 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	竹山, 脩平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16545号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95841
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TAKEYAMA_Shuhei_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 竹山 脩平

主査 教授 氏家 英之
審査担当者 副査 准教授 南場 研一
副査 准教授 北條 慎太郎

学 位 論 文 題 名

全身性エリテマトーデスの難治性病態における新規治療戦略の探索

(A novel therapeutic approach for
refractory organ involvement in systemic lupus erythematosus)

本研究は、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus: SLE）の難治性病態における新規治療戦略を探索したものである。第一部では、SLE の重篤な臓器病変である神経精神ループス（neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: NPSLE）の病態形成においてミクログリアの活性化が重要であること、PDE1B (Phosphodiesterase 1b) がミクログリア活性化に関わる重要な分子の 1 つであり、その薬物学的阻害あるいはミクログリア特異的な遺伝子欠損（conditional knock out: cKO）によってミクログリアの活性化が抑制され、マウスの行動異常が改善したことを示した。第二部では重要な SLE 治療薬である hydroxychloroquine (HCQ) の用量設定について、実測体重あたり 5 mg/日を超えない低用量投与が高用量投与よりも優れた継続率を示し、body mass index が小さい日本人患者において、安全性と有効性の観点から有用な選択肢であることを示した。

審査にあたり、まず副査の南場研一准教授からミクログリアを治療標的とすることによる生体への影響について質問があり、申請者は、マウスの行動異常に対する治療効果は神経細胞の恒常性維持ではなく、病態形成に関わる向炎症性ミクログリアに対する効果と考えているが、臨床応用に向けた注意点と考えている旨を回答した。続いて南場准教授から、患者背景と HCQ の投与用量設定の関係について質問があった。申請者は、glucocorticoid とは違い、HCQ 用量は SLE の重症度や臓器病変に応じて調整せず、これまで理想体重に基づき設定されてきた旨を回答した。

続いて副査の北條慎太郎准教授からマウス週齢について質問があり、申請者は、MRL/lpr マウスの週齢は NPSLE 発症の既報、Pde1b cKO マウスの週齢はイミキモド投与の既報に基づいて設定された旨を回答した。続いて北條准教授から、ミクログリアを分離した脳の

部位について、行動異常との因果関係について質問があった。申請者は、全脳摘出後に大脳皮質や海馬のミクログリアを解析した旨、視覚的認知記憶に関わる脳内の各部位から個々にミクログリアを分離することは技術的に難しいものの、今後病理学的な比較解析は検討する旨を回答した。続いて北條准教授から、Pathway 解析で G protein-coupled receptor シグナル伝達に関わる経路や下流分子は検出されなかったのか質問があり、申請者は、当該経路や関連分子は同定されなかったが、コントロール対 Pde1b cKO マウスを比較した RNA シーケンスおよび Pathway 解析を進めている旨を回答した。続いて北條准教授から、食食能亢進と神経細胞への影響について質問があった。申請者は、ゴルジ染色による神経細胞数の検討は行っておらず、今後シナプス密度の解析も検討する旨を回答した。続いて副査の北條准教授から、HCQ の低用量投与下での炎症抑制効果について質問があった。申請者は用量に応じた HCQ の各免疫細胞の抑制効果は検証されていないものの、HCQ およびその代謝物が共に治療効果を有し、人種間の薬物代謝の違いが薬効および有害事象に影響している可能性が示されている旨を回答した。

最後に主査の氏家英之教授より、第一部における標的遺伝子の選定において、他の分子も検討したか質問があり、申請者は in vitro で他遺伝子の siRNA や他分子の阻害薬による炎症性サイトカイン発現に対する効果などを検証したうえで、PDE1B を候補として選定したと回答した。続いて氏家教授より、イミキモド塗布マウスで PDE1B が活性化していることを確認しているか質問があり、申請者は現時点では示していないものの、今後病理学的な検討を予定している旨を回答した。続いて氏家教授より、HCQ 低用量群と高用量群における有害事象の違いについて質問があり、申請者は有害事象の発生自体が少なく統計学的な検討は難しかったものの、両群で違いはなかった旨を回答した。

この論文は、難治性病態である NPSLE の病態解明および新規治療ターゲットを見出す糸口を掴んだ点、重要な治療薬の継続に関する戦略に貢献する点で高く評価された。このような標的臓器および細胞特異的な治療法、glucocorticoid 減量効果のある薬剤の使用戦略の発展は、glucocorticoid に依存しない治療戦略の確立の一助となり、SLE 診療の発展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十分な資格を有するものと判定した。