



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Predictive and Monitoring Markers in Systemic Lupus Erythematosus [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	姜, 衛
Description	配架番号 : 2935
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16544号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95981
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	JIANG_Wei_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 JIANG WEI

審査担当者	主査	教授 豊 嶋 崇 徳
	副査	教授 和 田 剛 志
	副査	教授 清 野 研一郎

Predictive and Monitoring Markers in Systemic Lupus Erythematosus (全身性エリテマトーデスにおける疾患予測・活動性評価のためのマーカー研究)

本研究は抗リン脂質症候群 (APS) から全身性エリテマトーデス (SLE) の発症の指標となる予測因子を同定する臨床研究である。対象は 1990 年から 2021 年までの北海道大学病院の 64 症例で、平均 9 年間の追跡期間中に 9 例 (13.8%) が SLE に進行した。多変量解析によって anti-phosphatidylserine/prothrombin IgG antibodies (aPS/PT IgG) が SLE 発症の予測因子として同定された。この結果から aPS/PT IgG による定期的なモニタリングを推奨すると結論づけた。

審査にあたり、まず副査の和田教授から、SLE 発症における aPS/PT IgG の機序について質問があり、申請者は aPS/PT IgG が免疫複合体を形成し、血管内皮に沈着し、補体系を活性化し、細胞に組織因子を放出させるなど、他の機序と多くの相乗効果をもたらす可能性があり、また aPS/PT は微小血管血栓症や直接的な免疫障害を介してループス腎炎を引き起こす可能性もあると回答した。次に APS からの SLE 発症を阻止する方法について質問があり、中国ではヒドロキシクロロキンが認可されているが日本では認可されておらず毎日の食事療法、運動療法、内服薬、入院療法を組み合わせるべきで、この点に関しては、まだまだ綿密な研究と議論が必要と回答した。

副査の清野教授は、単一施設での後方視的研究では統計的検出力と一般化可能性に限界があると述べられているが、今後より大規模な多施設共同研究を実施する予定はあるかと質問があり、より高いエビデンスレベルのデータが得られなければ実施の賛同を得るのは困難であるが、中国にはより多くの患者がいるので、上司の許可が得られれば検討したいと回答した。次に、APS から SLE を発症し aPS/PT IgG が陽性であった 8 例での検査時期について質問があり、経時的に保存した凍結検体を SLE 発症に遡って検査したと回答した。次に、aPS/PT IgG は血液中のみならず、疾患標的組織でも発現がみられるかと質問があり、それは困難であり検討できていないと回答した。次にヒドロキシクロロキン以外に治療法はあるのかと質問があり、抗凝固療法、ワーファリン、アスピリンなどが投与されると回答した。それに対し、治療後の予後について質問があり、治療によって通常は安定するが、急速に血栓症、出血を来し、しばしば不可逆的な障害を引き起こす例もあると回答した。

主査の豊嶋教授はイントロダクションで、観察期間は 5 年半とあったが、実験方法に 2 年以上と書いたのはなぜかと質問があり、5.5 年は他論文の観察期間でこの間に 7.2% の患者が APS から SLE に移行している、本研究は観察期間最低 2 年の症例であると回答した。しかし結果の中で、最低観察年数が 4.3 年と記載がある件に関して質問があり、申請者は APS の発症からの期間であると回答した。次いで、本研究で意義が認められた aPS/PT IgG、抗 DNA 抗体の特異度、感度はどうかと質問があり、過去の論文では、APS 患者において抗 DNA 抗体の感度は低いとされるが、一方、特異度についての記述は見当たらず、感度に関しては、既存の論文によると APS 患者における抗 DNA 抗体の感度は低いとされるが一本鎖 DNA と二本鎖 DNA

を区別してない研究であり、解釈は困難であり、一方、本研究では症例数の問題もあり検討していないと回答した。最後に、論文に補足の章について質問があり、申請者は、APS から SLE の発症の指標となる他のマーカーを検討する中で CD14 の可溶性サブタイプで、敗血症やある種の炎症患者の血漿中に出現することが確認されているプレセプシン (PSEP) に着目した。PSEP とループス腎炎の相関関係を調べたいと思い、患者の血液中の PSEP を検査し、尿中の PSEP と比較したが残念ながら、PSEP と腎炎の相関関係は期待通りには見つからなかったと回答した。

この論文は、今まで明確ではなかった APS から SLE への進展の予測因子として aPS/PT IgG を同定した点において高く評価され、今後の APS から SLE への発症の病態解明および、高リスク集団のモニタリング戦略として臨床応用が期待される。

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。