



Title	全身性エリテマトーデスへのメチルプレドニゾロンパルスが好中球細胞外トラップ形成および大腿骨頭壊死に及ぼす影響
Author(s)	小川, 帆貴
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第16816号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16816
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99661
Type	doctoral thesis
File Information	Hodaka_Ogawa_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（保健科学）

氏名：小川 帆貴

審査委員	主査 教授	恵 淑萍
	副査 教授	千見寺 貴子
	副査 教授	石津 明洋

学位論文題名

全身性エリテマトーデスへのメチルプレドニゾロンパルスが好中球細胞外トラップ形成および大腿骨頭壊死に及ぼす影響

当審査は2025年1月22日実施の公開発表にて行われた。（出席者19名）

近年、大腿骨頭壊死(osteonecrosis of the femoral head: ONFH)の病因解明に関する研究が盛んに行われている。全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)へのメチルプレドニゾロン(methylprednisolone: mPSL)パルスはONFHのリスク因子であるが、その詳細な発症機序やONFH自体の病因はいまだ十分に解明されていない。先行研究によりONFHの発生には好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular traps: NETs)が関与していることが分かっているが、SLEへのmPSLパルスがNETsに与える影響は未開拓の分野である。

本論文は、このような現況にある大腿骨頭壊死の病因解明について、SLEモデルマウスを用いて、SLEへのmPSLパルス療法がNETs形成および大腿骨頭壊死に及ぼす影響に関して病理学、免疫学、および血清学的観点から研究し、明らかにすることを目的としたものである。

第1章では、正常BALB/cマウスにイミキモド(imiquimod: IMQ)を投与してSLEを誘発した。このSLEマウスモデルにmPSLをパルスしたところ、大腿骨周囲組織及び腎糸球体におけるNETs形成好中球の増加が確認された。明らかなONFHは発生しなかったが、大腿骨頭軟骨においてhypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α)の発現が増加し、大腿骨頭の虚血が示唆された。解剖時に採取したマウス血漿のプロテオーム解析の結果、mPSLをパルスしたSLEマウスモデルにのみ特異的に増加したタンパクとして、prenylcysteine oxidase 1(PCYOX1)を同定した。PCYOX1は、in vitroにおいて基質であるfarnesylcysteine(FC)と反応することで過酸化水素(hydrogen peroxide: H₂O₂)を産生し、NETs形成を誘導した。また、in vitroにおけるPCYOX1とFCによるNETs形成は、IMQとmPSLの添加により相乗的に増加した。さらに、PCYOX1のもう一つの生成産物であるfarnesalも、in vitroにおいて濃度依存的にNETs形成を誘導することが確認された。

第2章では、第1章の研究において、SLEマウスモデルに対するmPSLパルスがNETs形成の亢進を誘導し、大腿骨頭の虚血を誘導したにも関わらず明らかなONFHの発生が認められなかった理由として、NETs形成亢進の程度が十分ではなかった可能性を考慮し、これを増強させる方策が立てられた。第1章においてSLEマウスモデルへのmPSLパルスが誘導するNETs形成に関与する因子として同定したPCYOX1は、血中ではリポ蛋白質、特にvery low-density lipoprotein(VLDL)に豊富に存在することから、高脂血症マウスにSLEを誘発し、mPSLをパルスすれば、PCYOX1の増加によるNETs形成のさらなる亢進から微小循環障害が増悪し、ONFHの発生に至るのではないかと考えられた。そのため、第2章では、BALB/cマウスに代えて、Apoe遺伝子の自然変異を有し高脂血症を自然発症するC.KOR/StmSlc-Apoe^{sh1}マウスを用い、第1章と同様の実験が行われた。そ

の結果、SLE を誘発した ApoE 変異高脂血症マウスへの mPSL パルスは、トリグリセリド (triglyceride: TG) を含む VLDL を著明に増加させた。VLDL の増加に一致して血漿中の PCYOX1 濃度が有意に増加し、循環血液中の NETs 形成好中球も有意に増加した。さらに、大腿骨頭周囲結合組織中の小血管内においても NETs 形成好中球の集積が観察され、ONFH の発生が確認された。

SLE の重症例に対する治療法である mPSL パルス療法は高い治療効果が認められる一方で、ONFH の発生リスクが増加することが解決すべき課題である。本研究で得られた結果は、SLE に対する mPSL パルス療法が NETs 形成を誘導し、微小循環障害から ONFH を引き起こす可能性を示唆しており、この NETs 形成に PCYOX1 が関与している可能性が示された。さらには、高脂血症が SLE に対する mPSL パルス療法後の ONFH 発生のリスク因子となる可能性を示した。

PCYOX1 は、血管内皮細胞上の FC と反応することで NETs 誘導活性を持つ H_2O_2 と farnesal を産生する。好中球は血管内皮細胞に接触しながら血中を循環することから、血管内膜上で産生された H_2O_2 や farnesal によって循環 NETs が誘導された可能性が考察されている。ApoE 変異高脂血症マウスでは、PCYOX1 の増加が血管内膜上で産生される H_2O_2 や farnesal の増加につながり、循環 NETs 量を著増させた結果、微小循環障害が増悪し、ONFH の発生に至ったと推測されている。

これを要するに、著者は、病因および予防法が確立されていない SLE に対する mPSL パルス療法の副作用として生じる ONFH の病態形成に、PCYOX1, FC, H_2O_2 , farnesal, NETs が関与していることを初めて明らかにした。また、高脂血症がその増悪因子となることも示した。これらは、SLE に対する mPSL パルス療法後の ONFH 発生を回避するための新規戦略考案に資する重要な知見である。

よって著者は、北海道大学博士（保健科学）の学位を授与される資格あるものと認める。