

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	安村 純子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Clinical significance of serum soluble TNF receptor I/II ratio for the differential diagnosis of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome from other autoinflammatory diseases (TNF 受容体関連周期性症候群と他の自己炎症性疾患の鑑別における血清可溶性 TNF 受容体 I/II 比の臨床的有用性)			
論文審査担当者			
主 査	教授	神 沼 修	印
審査委員	教授	工 藤 美 樹	
審査委員	准教授	平 田 信 太 郎	
〔論文審査の結果の要旨〕			
【背景と目的】 TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) は、 <i>TNFRSF1A</i> 遺伝子の変異により発症する常染色体優性遺伝形式の自己炎症性疾患で、繰り返す発熱、腹痛、筋痛、紅斑、関節痛/関節炎、眼症状を臨床的特徴とする。これらの症状は、全身型若年性特発性関節炎 (s-JIA)、川崎病 (KD)、家族性地中海熱 (FMF) といった他の自己炎症性疾患にも共通する。これらの疾患群は、血液炎症反応の上昇という共通点を持つ一方で、疾患特異的な検査所見が無いことから、適切な診断に難渋する症例が散見される。TRAPS は、 <i>TNFRSF1A</i> 遺伝子の変異同定により診断が確定するが、未知の変異が同定された場合、病的意義の解釈が困難なことがある。 TRAPS の病態は明確には解明されていないが、血清の sTNFR-I 値が低値であることが報告されている。本研究では、血清 sTNFR-I/II 比の測定が、TRAPS と FMF、s-JIA、KD といった他の自己炎症性疾患との鑑別に有用かを検討した。			
【対象と方法】 説明同意が得られた TRAPS 3 家系 5 人、FMF 14 人、s-JIA 90 人、KD 37 人の発作期または非発作期の血清、および健常対照者 (HCs) 18 人の血清を用いた。TRAPS は、 <i>TNFRSF1A</i> 遺伝子の T50M 変異家系 2 人、C43R 変異家系 2 人、C30Y 変異家系 1 人が参加した。全ての FMF 患者は、 <i>MEFV</i> 遺伝子の exon10 に変異を持つ典型例である (M694I 変異 13 人、M694V 変異 1 人)。s-JIA および KD の診断は、国際リウマチ学会の若年性特発性関節炎の分類基準および川崎病の古典的臨床基準にそれぞれ従った。TRAPS、FMF、s-JIA は、CRP 上昇を伴う発熱、皮疹、関節炎、漿膜炎を有する時期、KD は診断時を発作期と定義した。非発作期は、CRP が正常値で発作期に出現する諸症状を認めない時期と定義した。 血清の sTNFR-I 値と sTNFR-II 値は、ELISA 法で測定した。群間比較は、Turkey の多重比較検定による一元配置分散分析を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。			
【結果】 [発作期] TRAPS 3 人、FMF 8 人、s-JIA 90 人、KD 33 人、HCs 18 人で血清の sTNFR-I 値、sTNFR-II 値、sTNFR-I/II 比を比較検討した。 sTNFR-I : HCs と比較して s-JIA ($p < 0.0001$)、KD ($p < 0.0001$) で有意に高値を示した。TRAPS と FMF と HCs 間で有意差を認めなかった一方で、統計学的な有意差を認めないものの FMF は TRAPS よりも高値の傾向を示した。 sTNFR-II : HCs と比較して s-JIA ($p < 0.0001$)、KD ($p < 0.0001$) で有意に高値を示した。TRAPS と FMF と HCs 間で有意差は認めなかった。			

sTNFR-I/II 比 : HCs と比較して FMF ($p<0.05$)、s-JIA ($p<0.0001$)、KD ($p<0.05$)は、有意に高値を示した。一方、HCs と TRAPS の間に有意差を認めなかった。

[非発作期]

TRAPS 5 人、FMF 10 人、s-JIA 33 人、KD 6 人、HCs 18 人で、血清の sTNFR-I 値、sTNFR-II 値、sTNFR-I/II 比を比較検討した。

sTNFR-I : TRAPS は、s-JIA ($p<0.01$)、KD ($p<0.001$)、HCs ($p<0.05$) と比較して、有意に低値を示した。

sTNFR-II : FMF は、KD ($p<0.01$)、HCs ($p<0.05$)と比較して有意に低値を示した。一方、TRAPS と、他の四群 (FMF、s-JIA、KD、HCs) との間に有意差を認めなかった。

sTNFR-I/II 比 : FMF ($p<0.01$)、s-JIA ($p<0.05$)は、HCs と比較して有意に高値を示した。一方で TRAPS は、FMF ($p<0.01$)、s-JIA ($p<0.01$)と比較して有意に低値を示した。

【結語】

TRAPS 患者における血清 sTNFR-I/II 比の測定が、本症と症状が酷似する FMF、s-JIA および KD との鑑別において有用な指標となる可能性が示された。特に、非発作期に sTNFR-I 値、sTNFR-I/II 比が低値であり、それらが発作期にも上昇しない場合、TRAPS が強く疑われる。そのような症例では、遺伝子検査を積極的に考慮するべきと言える。

以上の結果から、本論文は、血清 sTNFR-I/II 比の測定が、*TNFRSF1A* 遺伝子に病的意義不明の変異が同定された際に、その病的意義を判断する際の有用な情報源にもなりうることを明らかとした点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が安村純子に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。