

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	杉本 智裕
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Nailfold capillaries and myositis-specific antibodies in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis (抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎における爪郭部毛細血管異常と筋炎特異抗体)			
論文審査担当者			
主査	教授	竹野 幸夫	印
審査委員	教授	神沼 修	
審査委員	准教授	田中 暁生	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>皮膚筋炎では、筋炎特異的自己抗体が臨床表現型と強く関連している。Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) 陽性の皮膚筋炎は、急速進行性の間質性肺疾患と強く関連し、予後不良と言われている。高用量ステロイド、カルシニューリン阻害剤、およびシクロホスファミド静注療法を併用した治療は、これらの患者群の生命予後を大幅に改善させた。しかし、実際の診療では臨床経過にはばらつきがあり、救命のために血漿交換まで必要な症例もある一方で、免疫抑制剤を複数使用しなくても改善する症例もある。これまで、治療前の段階で適切な治療が何かを予測する方法は確立されていない。抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎患者のクラスター分析により、急速進行性の間質性肺疾患の患者群よりも予後が良好な皮膚血管障害患者群を認めた。そのため、血管異常を評価することの重要性に焦点を当てた。</p> <p>爪郭部毛細血管は直接観察が可能な血管である。爪郭部毛細血管異常は、全身性強皮症や皮膚筋炎、全身性エリテマトーデス等の自己免疫性疾患でしばしば観察される。抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎患者でも認め、免疫抑制治療によって改善されることが報告されている。しかし、短期間で爪郭部毛細血管異常が改善するかどうかの知見はない。そのため、1) 爪郭部毛細血管異常が改善する期間を明らかにする事 2) 爪郭部毛細血管異常と疾患活動性の関係を評価する事を研究目的とした。</p> <p>抗MDA5陽性であり、BohanとPeterの分類基準又は、Sontheimerの無筋症性皮膚筋炎の分類基準を満たした患者を対象とした。爪郭部毛細血管は爪郭部毛細血管顕微鏡(NVC)検査を使用して評価を行った。爪郭部毛細血管顕微鏡検査では、i) 拡大した毛細血管(直径>20 μm)、ii) 巨大毛細血管(直径>50 μm)、iii) 出血の3項目をスコア化し、各々の症例で正常化するまで続けた。本研究では10例の患者が組み込まれた。爪郭部毛細血管異常は治療により2週から17週の間で改善した。NVCスコアは0点から43点だった。NVCスコアとMDA5抗体価、フェリチン値、Forced vital capacity(FVC)、KL-6との相関関係を評価した結果、MDA5抗体価とフェリチン値とは逆相関関係、FVCとは正の相関関係を認めた。</p> <p>また、血管関連成長因子は皮膚筋炎の疾患活動性と関連する可能性が報告されているが、爪郭部毛細血管異常との関連に関しては知見がない。そのため、爪郭部毛細血管異常、MDA5陽性皮膚筋炎の各々と血管関連成長因子との関係性に関して評価した。</p> <p>LEGENDplex Multi-Analyte Flow Assay Kit Human Growth Factor Panel (Biolegend)を使用し、13のバイオマーカーを評価した。健常者コントロール群と患者群で有意差があったのは9あった。これらのマーカーでNVCスコアとの相関関係を見た結果、有意差はなかったがmacrophage colony-stimulating factor(M-CSF)とstem cell factor(SCF)で逆相関の傾向があった。そのため、M-CSFとSCFでMDA5抗体価との関係性を評価した結果、有意差を持って正の相関関係を認めた。</p> <p>抗MDA5抗体やフェリチン値は疾患活動性と相関していると言われており、今回の研究の結果からNVCスコアが低いほど疾患活動性が高い事が示唆された。M-CSFはマクロ</p>			

ファージの活性化と関連しており、肺の間質に存在するマクロファージは **M-CSF** と強く関連している。**SCF** は **c-kit** と結合する事で、**JAK/STAT** 経路等の様々なシグナル伝達カスケードを活性化する。

以上の結果から、本論文は **MDA5** 陽性皮膚筋炎の治療介入前に爪郭部毛細血管を評価する事が治療の最適化に繋がり、**M-CSF** と **SCF** が **MDA5** 陽性皮膚筋炎の病態に関連している可能性を示した重要な研究と考えられる。

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