

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

吉岡 拓也

主論文の題目
および

掲載・審査委員名

題目 Protein Profiles of Peripheral Blood Mononuclear Cells as a Biomarker for Behcet's Disease.
(末梢血単核球の蛋白質プロファイルは、ベーチェット病のバイオマーカーである)

掲載誌：Clinical Experimental Rheumatology (in press)

主査 三浦 偉久男

副査 松田 隆秀

副査 高木 均

[論文の要旨・価値]

ベーチェット病 (BD) は原因不明の疾患で、まだ確立されたバイオマーカーはない。申請者らは、BD では単核球の反応が重要であり、患者末梢血単核球 (PBMC) の蛋白質プロファイルを検索することは、病態解明と有用なバイオマーカーの発見につながると考えた。方法・対象：BD16例と健常人 (HC) 16人、関節リウマチ (RA) 16例、クローン病 (CD) 12例を対象とした。PBMC から蛋白質を抽出し、二次元ディフュゼンシャルゲル電気泳動 (2D-DIGE) により蛋白質スポットを得た。それらの強度を測定し、質量分析法 (マトリックスレーザー脱離イオン化法) で同定した。疾患判別モデルは直交部分最小二乗判別分析 (OPLS-DA) を用いて作製した。(聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会第 794 号) 結果と考案：各症例で 563 個のスポットが得られた。BD 群と比較して 1.2 倍以上あるいは以下であったスポットは、HC 群で 14 個と 9 個、RA 群で 98 個と 17 個、CD 群で 227 個と 141 個であった (p<0.05)。全 563 個を用いると BD 群と HC 群、RA 群、CD 群にそれぞれ判別することができた。これから使用するスポット数を減少させたところ、BD 群と HC 群は 23 個 (BD/HC-23 モデル)、BD 群と RA 群は 35 個 (BD/RA-35 モデル)、BD 群と CD 群は 1 個 (BD/CD-1 モデル) で判別できた。BD 群と HC 群で 11 個、BD 群と RA 群で 9 個、BD 群と CD 群で 1 個の合計 21 個のスポットから 16 個の蛋白質を同定できた。データベース検索により、それらは細胞骨格・転写/翻訳・T 細胞活性化・骨代謝・アポトーシス・細菌感染症に関連する蛋白質であることがわかった。BD 群と非 BD 群は 3 個 (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 4, threonine synthase-like 2, β -actin) による BD/nonBD-3 モデルで、CD 群と非 CD 群は β -actin で鑑別可能であった。以上より、申請者らは、PBMC の蛋白質プロファイルを用いて示された BD/nonBD-3 モデルと BD/CD-1 モデルは BD の臨床に有用であると結論した。得られたモデルの意義は今後多数の症例で検証されなければならないが、本研究は BD の病態を解明する上で重要な意義を持ち臨床的価値が高いと判定された。

[審査概要]

20 分間の発表と 40 分間の質疑応答があり、申請者は多くの質問に的確に答えることができた。引用文献に含まれる代表的論文の一部を読んで訳してもらった。以上の審査結果から、申請者は研究能力・主論文における貢献度・英文読解能力ならびに人物とも学位授与に値すると判定された。

(最終) 試験結果の要旨

[研究能力・学識等]

1) 専門的知識

ベーチェット病だけでなく、鑑別の対象となる疾患に対する質問にも適切に回答することができ、十分な専門知識を持つと評価された。

2) 研究能力

研究に用いた手技を具体的に説明することができた。得られた結果を論理的に考察し論文にまとめる能力を持つ。

3) 発表能力

見やすいスライドで、研究結果を簡潔にまとめ論理的かつ明快に発表し、質疑応答できる能力を持つ。

4) 研究意欲

今回の疾患判別モデルを実際に多数の患者に適応しその有用性を確認するだけでなく、さらに単核球をT細胞・B細胞・単球に分けてより良い判別モデルをつくりたいと考えており、本研究を継続しさらに発展させる意欲を持つ。

5) 態度・人柄

学位審査会の準備段階から真剣かつ紳士的態度で臨み、発表と質疑応答にも謙虚かつ誠実で礼儀正しさが感じられた。知識と意欲のみならず、その態度は学位授与にふさわしい人物であると評価された。