

## 論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

岡野 達郎

主論文の題目  
および

掲載誌・審査委員

題目 Presence of Anti-Phosphatidylserine-Prothrombin Complex Antibodies and Anti-Moesin Antibodies in Patients with Polyarteritis Nodosa. (結節性多発動脈炎患者における抗フォスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体と抗モエシン抗体の存在について)

掲載誌 Journal of Dermatology 2016 (in press)

主査 遊道 和雄  
副査 岡崎 貴裕  
副査 武永 美津子

### [論文の要旨・価値]

結節性多発動脈炎（polyarteritis nodosa: PAN）は中・小型動脈に炎症を生じる全身性の壊死性血管炎である。PANのうち、皮膚限局型に血管炎が認められるものは皮膚動脈炎（旧名 皮膚型 PAN）と診断される。皮膚動脈炎は全身の臓器症状（壊死性血管炎）を欠くため、全身性の PAN と比較して予後良好とされる一方、ステロイドや免疫抑制剤のパルス療法にも治療抵抗性を示し、全身性壊死性血管炎に進展していく重症例もみられることから、病因病態および病勢を把握しうる指標、特に皮膚動脈炎から難治性 PAN へ進行する血管炎の早期診断のためのバイオマーカーの開発が求められている。そこで申請者は、①皮膚動脈炎や皮膚白血球破砕性血管炎などの皮膚病変を主体とした血管炎患者において血中濃度の亢進が報告されている抗フォスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体（抗 PSPT 抗体）と、② 全身性血管炎患者でみられる細胞内蛋白モエシンに対する自己抗体（抗モエシン抗体）に注目し、皮膚動脈炎患者における血中抗 PSPT 抗体価および抗モエシン抗体価と疾患活動性との関連を評価し、両自己抗体の臨床的意義を考察した。

研究対象は、皮膚動脈炎と診断された 14 例（全例に皮膚生検で壊死性血管炎像+）で、シクロフォスファミドまたはステロイドパルス療法が施行された。各症例の治療前後において、血管炎の疾患活動性を Birmingham Vasculitis Activity Scores (BVAS) と Vasculitis Damage Index (VDI) で評価し、さらに各種サイトカイン (IL-2,4,5,10,13,17,GM-CSF,IFN- $\gamma$ ,TNF $\alpha$ ) の血中濃度、血中抗 PSPT 抗体価および抗モエシン抗体価との関連を分析した。血中抗 PSPT 抗体値や各種サイトカイン値は BVAS・VDI との間に有意な相関を認めなかったが、血中抗モエシン抗体値と BVAS・VDI との間には有意な正の相関がみられたことから、抗モエシン抗体は当該疾患の疾患活動性や病勢評価の指標となりうることを考察した。また、全症例 14 人のうち、BVAS が低下しなかった治療抵抗性 PAN 患者 8 例では、治療前と比較して治療後に抗 PSPT 抗体値が有意に減少した一方、抗モエシン抗体値は有意な上昇を認めた。これらのことから、血中の両自己抗体価は皮膚動脈炎の治療効果判定および治療抵抗性 PAN の早期診断のための有用なバイオマーカーになりうることを考察した。さらに、抗モエシン抗体を用いた皮膚組織免疫染色では壊死性血管炎像のフィブリノイド壊死部と周囲の好中球・血管内皮細胞でモエシンが過剰に発現していたことから、申請者は皮膚血管炎局所でモエシンが過剰発現することで抗モエシン自己抗体の産生が惹起され、これが血管炎増悪と関連する可能性があると考えた。本研究は、PAN において上昇が報告されている抗 PSPT 抗体と抗モエシン抗体の臨床的価値を解析し、PAN のバイオマーカー開発の糸口を示した価値のある論文で、申請者は学位授与に値すると判断した。

[審査概要] 学位審査は、平成 28 年 12 月 26 日に主査・副査および数名の陪席者を伴って、申請者による約 30 分間のプレゼンテーションの後、審査員から研究目的、実験方法の詳細、研究データの解釈、考察の妥当性、臨床的意義および今後の展望についての約 25 分間の質疑応答により行なわれた。申請者はこれらの質問に懇切丁寧に明確に回答し、研究分野及び周辺領域について深い知識を持ち、さらに専門性を広げていきたいという意欲が感じられた。英文読解力は、指定した英文文献の和訳によって評価したところ、十分な能力があると判断した。以上より、学位授与に値すると判定した。

## 最 終 試 験 結 果 の 要 旨

### [研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

研究遂行能力は十分あり、当該研究領域の今後の課題の検討、さらには将来展望についても明確な考えを示すことができ、高い研究能力、専門知識と語学力を十分に有するものと判断した。