

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

川崎 達也

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題 目 Serum Levels of Caspase-cleaved Cytokeratin-18 in Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis, Dermatomyositis, and Polymyositis（間質性肺炎合併の関節リウマチ、皮膚筋炎および多発性筋炎における血清カスパーゼ切断サイトケラチン 18 値の検討）

掲載誌 Journal of St. Marianna University 2022; (in press)

主査 佐治 久
副査 峯下 昌道
副査 小池 淳樹

[論文の要旨・価値] 背景：間質性肺疾患（ILD）、中でも特発性間質性肺炎ではその線維化に対して上皮細胞のアポトーシスへの関与が知られている。結合組織病（CTD）に伴うILD（CTD-ILD）に対するアポトーシスの関与については不明である。CTD-ILDに関する既存のバイオマーカーは特発性肺線維症と共通で線維化を反映するものであり、免疫病態を反映したバイオマーカーは存在しない。そこで肺胞上皮細胞におけるアポトーシスの関与を想定し、CTD患者血清中のcaspase-cleaved cytokeratin 18 fragment（M30）の測定を行った。

方法・対象：当科を受診した関節リウマチ（RA）52名（2018-2022年）、多発性筋炎/皮膚筋炎（PM/DM）35名（2012-2022年）を対象に血清M30濃度をELISAで測定。疾患をRAおよびPM/DMに群別し、さらにILD合併、非合併の二群に分類し臨床的意義を統計解析した。聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認977号）の承認を得ている。

結果：39名（RA 17名、PM/DM 22名）にILDが合併。血清M30中央値は、ILD合併RA（RA-ILD）で312.6（225.7-418.4）U/L、ILD非合併RA（RA non-ILD）で153.2（120.9-200.4）U/L。RA-ILD血清M30はRA non-ILDと比較して、有意（ $p=0.007$ ）に高値。ILD合併PM/DM（PM/DM-ILD）では234.4（151.1-314.6）U/L、ILD非合併PM/DM（PM/DM non-ILD）では108.2（91.3-156.4）U/L。PM/DM-ILD血清M30はPM/DM non-ILDと比較して有意（ $p=0.007$ ）に高値。血清M30は%FVCと負の相関（相関係数 -0.37 ）。ROC曲線解析にてCTD-ILD検出する血清M30値は211 U/L、感度85.4%、特異度66.7%。ILD治療後（RA 3例、PM/DM 5例）血清M30は治療前に比べて有意に低下した。

考察：CTD-ILDでは肺胞上皮細胞におけるアポトーシスの関与が示唆され、血清M30値はその免疫病態を反映するバイオマーカーとなりうる。血清M30は抗炎症治療が有効であるCTD-ILDの免疫・炎症に関する病態を反映したバイオマーカーとして、その同定や活動性などの判断に役立つ可能性がある。以上、CTD-ILDの病態解明や治療戦略の検討に寄与する価値のある論文である。

[審査概要] 審査は主査、副査2名を含めた3名のもと、PCプレゼンテーションの後、質疑応答が行われた。審査では1.対象の選択、2.試験デザイン、3.解析結果の解釈と妥当性とその限界、4.本研究結果が実臨床に与える意義、5.今後追加すべき研究課題など多岐にわたる質問が出され、申請者は概ね的確に回答することが出来た。

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] 背景と実際の解析結果を分かり易く練られた構成の発表であった。申請者は本研究に関する専門的知識を有し、質疑応答についても的確に回答できた。研究発表、質疑応答を通じて誠実で礼儀正しく、学位授与に値する人物であると判断した。英語は引用文献について、箇所を指定し音読し和訳してもらうことで評価し十分な語学力を有すると判断した。