論文審査の要旨及び担当者

報告番号	㊙ 乙 第　　号	氏　名	渡邊　由里香

論文審査担当者　　主　査　内科学　鈴　木　則　宏
　　内科学　竹　内　　勤　　先端医科学　河　上　　裕
　微生物学・免疫学　本　田　賢　也
学力確認担当者：　　審査委員長：竹内　　勤
　　試問日：平成２９年１２月　７日

（論文審査の要旨）

論文題名：Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy
（免疫介在性壊死性ミオパチーにおける抗SRP抗体と抗HMGCR抗体）

壊死性ミオパチーは、筋線維の壊死・再生所見が主体でありながら炎症細胞浸潤は乏しいという特異的な筋病理を有する炎症性筋疾患である。壊死性ミオパチーの特徴として、シグナル認識粒子（signal recognition particle：SRP）やHMG-CoA還元酵素（3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase：HMGCR）に対する自己抗体の出現が挙げられるが、これまで両者の特徴が比較検討されたことはなかった。本論文では、筋病理診断により炎症性筋疾患と診断された症例（n=460）のうち、抗SRP抗体陽性例と抗HMGCR抗体陽性例について臨床的に解析し、両抗体の本疾患における意義を解明した。抗SRP抗体陽性例（n=68）は抗HMGCR抗体陽性例（n=45）と比べ、臨床的に予後は重篤であり、抗体測定の重要性が示唆された。

審査では、まずstatin系薬剤と抗HMGCR抗体との関連が問われた。Statin系薬剤内服による血中コレステロールの減少に伴うネガティブフィードバックによりHMGCRの発現亢進が起こり自己抗体の生成が促進される可能性があると回答された。抗HMGCR抗体と筋炎発症の機序について質問がなされたが、現時点ではその機序は解明されておらず、今後はGWAS-SNP関連解析などを用いた疾患感受性に関する解析が必要と回答された。

壊死性ミオパチーの中で、両自己抗体陰性群と陽性群の比較が問われた。検討症例の約30％は両自己抗体陰性群であって、抗SRP抗体陽性例と抗HMGCR抗体陽性例では共通した臨床特徴があり、抗SRP抗体陽性例でより重症であると回答された。またstatin系薬剤の内服例での臨床的特徴が問われた。抗HMGCR抗体陽性例のうちstatin系薬剤内服により発症する割合は18％であり、高齢者が多く治療反応性が良好であると回答された。壊死性ミオパチー患者の末梢血において、炎症反応を確認したかを問われたが、本検討ではCRP上昇は認められていないと回答された。各自己抗体陽性群における筋病理の特徴が質問され、抗HMGCR抗体陽性例は、抗SRP抗体陽性例よりmembrane attack complexの集積を多く認めたことが回答され、今後の壊死性ミオパチーの病態機序解明につながる可能性があると評価された。

抗HMGCR抗体のenzyme-linked immunosorbent assay測定系で用いたC末端リコンビナントタンパク質の妥当性ならびに免疫沈降法との比較について問われた。HMGCRは、小胞体の8回膜貫通型のタンパク質でC末端が細胞質に存在するため抗原部位としては合理的であると回答された。また、免疫沈降法との比較については先行論文で対応抗原の候補となる分子を確認していると回答された。抗原量と抗体価の関連については、本研究では実施しなかったが、共同研究で相関関係の存在が示唆されていると回答された。さらに、自己抗体の抗体価が症状の経過と相関するのかが問われた。本研究では、時系列的変化を観察していないので、今後の課題としたいと回答された。

以上、本研究は検討すべき課題を残しているものの、抗SRP抗体や抗HMGCR抗体の測定が壊死性ミオパチーの診断において有用であることを明らかにした点において、有意義な研究であると評価された。