

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	大 山 宗 徳
論文審査担当者	主 査	内科学	中 原 仁	
	ゲノム医学	小 崎 健次郎	内科学	金 子 祐 子
	微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦		
学力確認担当者：			審査委員長：小崎 健次郎	
			試問日：2022年 2月14日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis (日本人封入体筋炎におけるHLA-DRB1アレルと自己抗体の特性)				
<p>封入体筋炎 (inclusion body myositis; IBM) の原因は明らかではないが、自己免疫機序による炎症性疾患と推定されており、病理学的な特徴である筋変性は、炎症の結果であると考えられている。従って、IBMの病態を解明するためには、その免疫学的背景を明らかにすることが重要である。本研究では、筋病理診断でIBMと確定診断された日本人症例を対象とし、末梢血由来DNAを用いてHLA-DRB1タイピングを施行し、また患者血清を用いて各種自己抗体の測定を行った。その結果、日本人IBMにおいて疾患特異的な免疫学的背景や自己抗体プロフィールが存することが示唆された。</p> <p>審査では、まず、IBMにおける筋変性が炎症の結果と考えられる根拠を問われ、筋変性が先行することを示す報告が乏しい一方で、DNA microarrayの解析において免疫グロブリン関連の遺伝子発現が他の炎症性筋疾患と似通っている事などの報告があると回答された。次に、末梢血において確認される炎症の詳細を問われ、CD28陰性T細胞など分化の進んだT細胞が増加し、インターフェロンγの分泌が生じていると回答された。ではIBMで免疫抑制剤が奏効しない理由は何故かと問われ、分化の進んだT細胞ゆえに、治療によるアポトーシスを免れている可能性があるかと回答された。この点に関して、逆に分化の進んだT細胞という観点では、病変に集積しているT細胞は細胞傷害性が低下しており、免疫学的機序以外の可能性や免疫抑制の効果が現れにくい可能性が指摘された。IBMとの関連が既報にて指摘されているC型肝炎ウイルス (HCV) について、HCV治療によりIBMの発症や症状に変化はないのか問われ、HCV治療によりIBMの経過が変化する報告は乏しいと回答された。IBMに認められる封入体のクリアランスに関連した異常が生じている可能性について問われ、IBMではオートファジーの障害が生じている可能性は否定できないが、その詳細は未だ十分に検討されていないと回答された。本研究における特筆すべき新規性について問われ、白人を主体とする集団でこれまでIBMとの関連が指摘されていたHLA-DRB1*03:01は日本人では頻度の低いアレルである。従って、日本人患者においてHLA-DRB1の評価を改めて行い、DRB1*01:01、DRB1*04:10、DRB1*15:02と強く相関していることを見出した点に最も新規性があり、日本人においてもHLA-DRB1との相関を認めたことから、IBMもまた自己免疫機序による炎症性疾患である蓋然性が高まったと回答された。</p> <p>以上、本研究はさらに検討すべき課題を残すものの、日本人IBMがHLA-DRB1と強く相関していることや特徴的な自己抗体プロフィールを有している事などを明らかにした点で有意義な研究であると評価された。</p>				