

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 (乙) 第	号	氏名	中島隆裕
論文審査担当者	主査	内科学	別役 智子	
衛生学公衆衛生学	岡村 智教	外科学	浅村 尚生	
救急医学	佐々木 淳一			
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	岡村 智教
			試問日	平成29年 8月 1日
<b>(論文審査の要旨)</b>				
論文題名 : Plasma Cathepsin S and Cathepsin S/Cystatin C Ratios Are Potential Biomarkers for COPD (血漿カテプシンSとカテプシンS/シスタチンC比はCOPDのための可能性のあるバイオマーカーである)				
<p>本研究では、カテプシンSとシスタチンC血漿濃度が、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者、咳痰を伴うが気流制限のない患者（COPDリスク患者）、健常喫煙者及び非喫煙者で異なるか、また気腫化と気流制限の各種臨床パラメーターの関連について検証がなされた。カテプシンSとシスタチンC血漿濃度は、COPD患者とCOPDリスク患者で非喫煙者及び健常喫煙者より有意に高かった。COPD患者とCOPDリスク患者では、血漿カテプシンS濃度とカテプシンS/シスタチンC比は、高度気流制限および重症肺気腫で重症度と有意に負の相関を認めることが示された。</p> <p>審査では、まず、カテプシンSとシスタチンCの生理学的局在と機能について問われた。カテプシンSは肺マクロファージや樹状細胞を含むCOPDの病因に関与する細胞で高度に発現しているタンパク質で、強力なエラスチン分解酵素であること、シスタチンCはカテプシンSの内因性主要阻害物質で、防御的に機能していると回答された。また、このマーカーに着目した理由について問われた。他のカテプシンファミリーと比較しカテプシンSは最適pHが生理的条件下でエラスチン分解能が最も強いとされるが、ヒトCOPD患者での検討はなされていなかったためと回答された。さらに、肺局所からの検体で測定は検討しなかったのかを問われたが、COPD患者からの気管支肺泡洗浄液の回収は困難であること、容易かつ反復して採取可能な血液検体でのバイオマーカーの確立が望まれているが、他の臓器の影響も受けるため限界もあると回答された。COPDにおいて血漿カテプシンSとシスタチンC上昇の機転と生物学的意味合いについて問われた。喫煙者やCOPD患者では肺泡マクロファージ数の増加が知られており、肺泡マクロファージ由来のカテプシンSとシスタチンCが血漿濃度上昇をもたらしたと考えられる一方、COPD重症度に伴い、血中に出現する骨髄前駆細胞の減少、体重減少が知られており、肺泡マクロファージ数の減少と脂肪組織減少がそれぞれ由来のカテプシンSの低下に影響を及ぼすと考えるが、不明な点も多いと回答された。早期COPDのスクリーニングに関する既報や炎症制御と創薬につながる可能性について問われた。ゲノムワイド関連解析が試みられ、抽出された遺伝子はその機能が不明のものが多く成功していないこと、COPDの病態は多元的で、この研究から直接創薬につながるものではないと回答された。最後に統計学的検討で、ROC曲線が適切ではないことから、マーカーとしてはカテプシンSだけでも十分ではないかとの指摘があった。</p> <p>以上のように、本研究は検討すべき課題を残しているものの、血漿カテプシンS濃度とカテプシンS/シスタチンC比が早期COPD患者のスクリーニングのためのバイオマーカーとして臨床的に有意義な研究であると評価された。</p>				