

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 333 号	学位申請者	山崎 雄一
審査委員	主査	橋口 照人	学位
	副査	西 順一郎	副査
	副査	石塚 賢治	副査
			博士 (医学)
			吉満 誠
			岡本 康裕

主査および副査の5名は、平成28年2月3日、学位申請者 山崎雄一君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) VEGFを選択した根拠は何か。また他に候補はなかったのか。

(回答) 他に HMGB1、S100A8/A9 が候補として考えられた。VEGF と S100A12 の2種類にしたのは実験に用いることのできる血清量のためである。今後の症例では HMGB1 や S100A8/A9 も測定を検討している。

質問2) 寛解の定義は施設のオリジナルなものか。

(回答) 学会での報告も同様の定義であり、コンセンサスが得られたものである。

質問3) 寛解状態が2~3年続いている状態での血清検体だったのか。

(回答) 寛解維持期間は1年以内の症例も含まれており、寛解維持期間毎に分けて考える必要もあるが、今回は検討していない。

質問4) S100A12 は好中球の膜上に発現しているのか。

(回答) 細胞内蛋白である。好中球内で発現し、細胞外に放出される。

質問5) S100A12 のレセプターはどこにあるのか。

(回答) S100A12 は RAGE (終末糖化産物受容体) のリガンドであり、RAGE は血管内皮細胞、血管平滑筋細胞といった血管系細胞やマクロファージなど広範な組織に発現している。

質問6) S100A12 の血清濃度は全身型 JIA において高値であるという報告があるが、関節型 JIA とどの程度違うのか。

(回答) 全身型の場合、高い症例は 3000~4000 ng/ml になる。関節型は 1000 ng/ml より低く、この観点からも病態が違うことがわかる。

質問7) RF 陽性と陰性の多関節型は、基本的に RF 陽性のほうが重症という理解でよいのか。

(回答) RF 陽性のほうが関節予後が悪いので、重症型と考えられている。

質問8) 質問7に関連して、治療中再燃した4例(症例A~D)の病型はそれぞれ何か。

(回答) RF 陽性と陰性が混在している。

質問9) 症例DはS100A12とVEGFともにカットオフ値を下回っているのに再燃したのはなぜか。

(回答) 1ポイント採血であることが問題であると考えている。評価後にカットオフ値を超えてその後再燃した可能性が考えられる。

質問10) このカットオフ値を下回っているから治療を中止した症例はあるか。この結果を立証する試験が必要である。

(回答) 介入試験になるため、まだ至っていない。将来的には是非検討したい。

最終試験の結果の要旨

質問 11) 表 3 において、寛解維持群と再燃群間に生物学的製剤の使用率の違いはないのか。

(回答) 少数のため生物製剤使用による影響は検討できていない。

質問 12) S100A12、VEGF は生物学的製剤の投与により低下するため、その影響があるのではないか。

(回答) IL-6 も TNF も S100A12 と VEGF の血清濃度に影響する。しかし、生物学的製剤を使用中で、臨床的寛解にあるにも関わらず S100A12、VEGF が高い症例が存在した。

質問 13) 今回得られたデータを全身型 JIA に応用することは可能か。

(回答) 可能と考える。病態の違いを反映して、全身型では他に IL-18 が有用である。

質問 14) 全身型 JIA も Still 病のようにフェリチンが上がるのか。関節型ではフェリチンの測定は有用ではないのか。

(回答) フェリチンは全身型では上がるが、関節型では活動性の指標として有用でない。

質問 15) 本研究の男女比をみると女兒が多いが、これは一般疫学と同様か。

(回答) 同様である。

質問 16) VEGF は血小板に豊富に含まれているため、血清と血漿で区別して測定すべきではないか。

(回答) 関節型 JIA は全身型 JIA や他の血管炎と違い、血小板数が関連しない病態と考え、影響はないと判断した。

質問 17) 図 3 の症例で検体採取後から最も早く再燃した症例 D は再燃の予測ができていたのか。

(回答) RF 陰性多関節型の症例で、再燃のリスク因子はなかったため予測困難だった。

質問 18) JIA 患者で治療を中止できないまま成人した症例にも今回のデータは利用できるか。

(回答) 成人症例でも治療中止寛解達成の報告はあるため十分可能性はある。

質問 19) ROC 曲線から算定したこのカットオフ値の感度 (S100A12 : 92.3%, VEGF : 76.9%) ・特異度 (S100A12 : 77.8%, VEGF : 77.8%) はどのくらい有用であると考えるか。

(回答) 症例数が少ないが有用だと考える。今後症例を蓄積し再検討したい。

質問 20) TNF α が S100A12 の発現に影響するメカニズムはどのように確認したのか。

(回答) TNF α を負荷することで好中球から S100A12 が放出されることが過去に報告されている。

質問 21) 再燃する時期を推測する方法はないのか。

(回答) 症例数を増やすことにより、時間軸を含めた比較検討をすることで確立できる。

質問 22) S100A12 は RAGE のリガンドだが、例えば AGE 産生が増える糖尿病を合併した場合は疾患活動性が増悪するのか。

(回答) 2 型糖尿病と関節型 JIA の合併例の経験がない。RAGE を刺激することから病勢が動く可能性はあり得ると考える。

質問 23) S100A12 と VEGF の 2 つのうち、あえて 1 つ選ぶとしたらどちらを指標マーカーにするか。

(回答) S100A12 が炎症性疾患において感度が高いことと VEGF は MMP3 と同様な変動を示すことの 2 点から S100A12 を選択する。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。