

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 393 号		学位申請者	濱田 努
審査委員	主査	井戸 章雄	学位	博士 (医学)
	副査	原 博満	副査	橋口 照人
	副査	金蔵 拓郎	副査	郡山 千早
<p>主査および副査の5名は、平成28年6月28日、学位申請者 濱田 努君に面接し、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。</p> <p>質問1) 血清 BAFF 値は強皮症の皮膚疾患や関節リウマチの活動性と関連があるのか。 (回答) 関節リウマチの活動性や強皮症の皮膚病変と血清 BAFF 値が相関することが報告されている。</p> <p>質問2) 自己抗体のみで膠原病関連質性肺炎 (CTD-ILD) の診断は出来ないか。 (回答) 各膠原病は診断基準が定められており、自己抗体単独での CTD-ILD の診断は困難である。</p> <p>質問3) SP-D と KL-6 において CTD-ILD で肺機能との相関がなかったのはなぜか。 (回答) 相関の有無については相反する報告がなされている。原因は不明であるが、本研究では相関を認めなかった。特発性肺線維症 (IPF) では KL-6 と努力性肺活量が相関するとの報告があり、IPF と CTD-ILD では病態が異なるためではないかと推測する。</p> <p>質問4) 慢性線維性間質性肺炎 (CFIP) 患者群における BAFF と肺機能との関係はどうか。 (回答) CFIP 患者における肺機能と、血清 BAFF 値との相関関係は認めなかった。</p> <p>質問5) ROC 解析では、AUC がどのくらいの値で有用性があると判断するのか。 (回答) AUC の有用性 (accuracy) については、0.9 - 1.0 で High, 0.9-0.7 で Moderate, 0.5-0.7 で Low と判断される。</p> <p>質問6) Figure 3 において BAFF の免疫染色で染めているのは膜型か分泌型か。 (回答) BAFF は細胞膜上にホモ3量体を形成し膜結合型として存在し、分泌型 BAFF は細胞外領域が furin 型プロテアーゼによって切断され可溶性分子となり血清中に存在する。今回の免疫染色では 膜結合型 BAFF を染色しているものとする。</p> <p>質問7) 膜型の BAFF と分泌型 BAFF は相関するのか。 (回答) 膜型と分泌型の BAFF 値の相関に関する論文報告はなく、その相関については不明である。</p> <p>質問8) BAFF は肺以外の他の臓器でも染色されるか。 (回答) BAFF は単球・マクロファージ・樹状細胞・活性化 T 細胞などに発現することが報告されている。</p> <p>質問9) BAFF の臨床的意義は何か。 (回答) 膠原病では疾患活動性と相関し、肺病変の有無と関連すると思われる。間質性肺炎については特発性と膠原病関連間質性肺炎の鑑別に有用な血液マーカーとなる可能性がある。</p> <p>質問10) Belimumab (ヒト型 BAFF 抗体) は SLE や RA の治療において報告があるが、他の膠原病には効果はあるのか。 (回答) SLE, RA 以外に Sjogren 症候群において臨床試験が行われているが臨床応用に至っていない。</p>				

最終試験の結果の要旨

質問 11) Figure 3 ではマクロファージの核も BAFF に染色されているように見えるが、核でも染色されるのか。

(回答) マクロファージの核周囲染色が観察された論文報告があり、BAFF を合成する cytosol に抗体が反応し核周囲が染色されたのではないかと考察されている。同様の染色が観察されたと考える。

質問 12) Marginal zone B 細胞 (MZ-B cell) に BAFF はどう作用するのか。

(回答) MZ-B cell には BAFF の受容体である TACI と BAFF-R が強く発現しており、T 細胞非依存性抗体産生に関与していることが示されている。

質問 13) 制御性 B 細胞に対する BAFF の役割は何か。

(回答) BAFF は制御性 B 細胞を誘導し、IL-10 を産生することによりマクロファージや樹状細胞の抗原提示能に影響し免疫応答制御にも関与する。

質問 14) SP-A は Table 1 に記載されているが Figure 1 の検討にないのはなぜか。SP-A で有意差はなかったのか。

(回答) 今回の検討では SP-A は健常者では測定していない。間質性肺疾患群間における SP-A の有意差はなかった。

質問 15) Figure 2 の相関係数はどの検定を用いて行われているのか。

(回答) 群間が正規分布をしていなかったことから、Spearman 順位相関係数 を使用している。

質問 16) Table 2 において尤度比 (likelihood ratio) とは何か。

(回答) 検査が陽性であると判定されたときに、それが本当に陽性である確率がどれくらいであるかを表すのが陽性尤度比であり、大きいほど陽性的中率が高くなる。尤度比 = Sensitivity / (1-Specificity) 。

質問 17) Figure 3.において CTD-ILD で BAFF 値の高い症例があるが、何か臨床的に特徴があるのか。

(回答) 間質性肺炎急性増悪により挿管管理となった症例などが含まれ肺病変の活動性が高い症例であった。

質問 18) KL-6, SP-D の産生細胞は何か。

(回答) 2 型の肺胞上皮細胞が KL-6, SP-D を産生することが知られている。

質問 19) 膠原病の中で間質性肺炎が起こる頻度が違うのはなぜか。

(回答) 強皮症や皮膚筋炎/多発筋炎で間質性肺炎の合併が多いことが知られているが、各膠原病において間質性肺炎の頻度は異なり、その詳細な機序は不明である。

質問 20) 非特異性間質性肺炎 (NSIP) は自己抗体を持たないものなのか。

(回答) NSIP は自己抗体が陽性である頻度が高く、NSIP を自己免疫性疾患ではないかと指摘する報告もある。

質問 21) NSIP と分類不能型間質性肺炎 (UCTD-ILD) と CTD-ILD の違いは何か。

(回答) 膠原病に関連した間質性肺炎は CTD-ILD と診断される。NSIP は組織診断としてなされる。UCTD-ILD は Kinder らが提唱した診断名であり、NSIP と診断される中に UCTD-ILD が多く含まれる可能性が高い。

質問 22) NSIP を長期に経過観察すると UCTD, CTD-ILD になるのか。

(回答) 肺野病変先行型の CTD-ILD は存在し、NSIP の臨床経過で膠原病を発症することがある。

質問 23) 膠原病における BAFF の発現が臓器に局在していることが、疾患発症に関わっているのか。

(回答) 関節内や皮膚などの各臓器での BAFF の局在の報告はあるものの、全身における検討をされた報告はない。CTD-ILD 症例肺では健常肺と比し明らかに BAFF が高発現していることから、肺組織における局在が間質性肺炎の発症に関与している可能性がある。

質問 24) BAFF の発現をコントロールしているのは何か。

(回答) BAFF はマクロファージ、好中球、樹状細胞由来の IFN- α/γ や IL-10 により産生が亢進する。

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。