

論文審査の要旨

報告番号	総研第 433号	学位申請者	小野 陽平
審査委員	主査	夏越 祥次	学位
	副査	堀内 正久	副査
	副査	原 博満	副査
			博士 (医学)
			乾 明夫
			谷本 昭英

The utility of apoptosis inhibitor of macrophages as a possible diagnostic marker in patients with Crohn's disease.

(クローン病におけるアポトーシス抑制因子 AIM の臨床的意義)

炎症性腸疾患 (IBD) は難治性の腸疾患で、狭義の IBD としてクローン病(CD)と潰瘍性大腸炎(UC)がある。IBD には CD,UC の鑑別が困難な症例が存在し、IBD unclassified と称される。両者の鑑別マーカーとして pANCA(UC)、ASCA(CD) が報告されているが、その探索は十分でなく、新たな鑑別マーカーが求められている。CD の病態にはマクロファージが大きく関与することが知られている。そこで学位申請者は、マクロファージから分泌されるそのアポトーシスを抑制する蛋白である Apoptosis inhibitor of macrophage : AIM に着目し、IBD における AIM の臨床的意義を検討した。CD:39 例、UC:51 例を対象とし、腸疾患コントロールとして腸型パーチェット病(BD):16 例、健常コントロールとして健常者:16 例の血清を用いた。まず各群の血清 AIM 値を ELISA 法で測定し、その疾患特異性を検討した。次に CD における AIM と各種臨床パラメーターとの関連を検討した。次に AIM の CD 診断マーカーとしての有用性を、ROC 曲線を用いて検討した。最後に CD 患者の小腸切除標本を蛍光免疫染色し、AIM の局在を確認した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 血清 AIM 値は、UC、BD、健常者と比較して、CD で有意に高値であった。
- 2) CD において AIM と IgM、ASCA に有意な正の相関を認めた。また、年齢、BMI、白血球、CRP、CDAI、罹病期間に明らかな相関は認めなかった。
- 3) CD の各病型間で AIM に明らかな相違は認めなかった。また、治療前後で明らかな変化は認めなかった。
- 4) CD と UC の鑑別マーカーとして、AIM の AUROC:0.79、感度:76.3%、特異度:76.5%であり、いずれも同一検体で検討した ASCA(AUROC:0.73、感度:60.5%、特異度:72.5%)より優れていた。
- 5) AIM は CD 患者の小腸切除標本において、CD14 陽性、CD16 陽性、CD14,16 共陽性マクロファージに高発現していた。

CD 患者では CD14 陽性の炎症性マクロファージや CD14,16 陽性の単球が増加していることが知られている。AIM はマクロファージのアポトーシスを抑制する蛋白として発見されているが、その機能により CD の炎症性マクロファージによる慢性炎症に寄与している可能性が示唆された。また、AIM は脂肪分解によりアディポカイン産生を促すことも報告されており、CD 患者でみられる肥厚した腸間膜脂肪組織(creeping fat)を介した慢性炎症への関与も示唆された。

本研究は IBD における AIM の臨床的意義を検討した世界初の報告である。AIM が CD の診断マーカーとなり得ること、マクロファージや脂肪組織への作用を介して CD の慢性炎症に寄与している可能性があることを示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。