



Title	Transcriptome signature in the blood of neuromyelitis optica spectrum disorder under steroid tapering
Author(s)	山村, 良平
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105706
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	山村 良平
論文題名 Title	Transcriptome signature in the blood of neuromyelitis optica spectrum disorder under steroid tapering (視神経脊髄炎スペクトラム障害患者の末梢血を用いたトランスクリプトーム解析によるステロイド応答性クラスター)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) は中枢神経のアストロサイトの足突起に存在するアクアポリン4 (Aquaporin4; AQP4) に対する抗AQP4抗体を病因とする自己免疫疾患であり、視神経・脊髄・脳幹を中心に重篤な再発性炎症を呈する。抗AQP4抗体はアストロサイトに結合して補体経路を活性化し、壊死性アストロサイト障害を特徴とする組織学的変化を引き起こすことが知られている。再発抑制のために長期の免疫療法を必要とし、これまでは経口ステロイドが主に使用されてきたが、近年、生物学的製剤が再発予防に有効性を示し使用可能となった。ステロイドは副作用の観点から高用量の長期投与は避けるべきだが、実臨床では生物学的製剤導入後でもステロイド減量により再発を経験することがある。さらに経済的要因からステロイドや免疫抑制薬が依然として広く用いられている現状を踏まえると、疾患活動性を客観的に評価し、安全にステロイドを減量するためのバイオマーカーの確立が求められている。本研究では、NMOSD患者からステロイド漸減過程で末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cells; PBMCs) を採取し、bulk RNA sequencingを行うことで、ステロイド減量による末梢免疫動態変化を明らかにするとともに、再発予測に寄与し得る遺伝子群およびシグナル経路の特定を目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 対象は当院通院中のNMOSD患者10例とし、全例抗AQP4抗体陽性かつ生物学的製剤の使用歴がない患者を対象とした。各患者ともステロイド漸減過程において、3～6時点でPBMCを採取し、RNA抽出後にbulk RNA sequencingを実施した。対象10例中1例では漸減中に再発を認めた。得られたデータに対し、各症例毎にK-means法によるクラスタリング、パスウェイ解析、細胞種解析を行い、さらに再発症例以外の9症例にてweighted gene co-expression network analysis (WGCNA) を行い、ステロイド投与量と関連する遺伝子モジュールの同定を試みた。再発症例では、K-means法でのクラスタリングにて、再発時に発現低下を示すクラスターが主として単球に活性化を認め、抗炎症性サイトカインのIL-10やグルココルチコイド受容体に関連するパスウェイと結びついていた。一方、再発時に発現が上昇したクラスターはタイプIインターフェロン(I型IFN)シグナルを中心とする炎症性パスウェイがエンリッチしており自然免疫系活性化を示唆した。非再発患者においても、K-means法でのクラスタリングにて、複数の患者にてステロイド減量により再発症例と類似した発現変化が認められた。すなわち、減量後に発現が上昇した遺伝子群はインターフェロン関連経路を含む炎症性パスウェイがエンリッチし、逆に発現低下した遺伝子群はIL-10シグナルやグルココルチコイド受容体関連パスウェイに関連していた。これらの傾向は、ステロイドの免疫抑制作用の低下に伴い潜在的な炎症性シグナルが顕在化する可能性を支持する。さらにWGCNAでは、ステロイド投与量と有意に逆相関するroyalblueモジュールが同定された。同モジュールに含まれる遺伝子群も単球に活性化を認め、I型IFNシグナルに関連する炎症性パスウェイがエンリッチしていた。また同モジュールの遺伝子群の多くは再発症例にて再発直後のサンプルで発現が明らかに上昇し、非再発症例でも複数の症例にて、ステロイド減量により発現上昇を認めた。これらは単球を中心とした自然免疫系の応答が、ステロイド減量による免疫動態の変化に深く寄与していることを示唆する所見であった。 〔総括(Conclusion)〕 本研究は、NMOSD患者におけるステロイド漸減期の末梢血トランスクリプトーム変化を縦断的に解析した初めての報告である。再発期およびステロイド減量期にて、単球に関連する複数の遺伝子群の発現変化が認められ、炎症性シグナルの中でも特にI型IFN経路の優位な活性化が特徴的であった。I型IFNは既報で指摘される発症病態だけでなく、本研究結果より再発病態にも関与することが示唆され、I型IFNにより誘導される単球系の機能的変化がステロイド減量中の再発に関連する可能性が示唆された。また、WGCNAにより同定されたステロイド投与量と逆相関を示すモジュールは、疾患活動性の上昇を示す潜在的な分子シグネチャーとなり得る。本研究は、NMOSDにおける再発予測バイオマーカーの創出につながり得る知見を提示するとともに、特にI型IFNが疾患活動性において重要な役割を果たす可能性を明らかにした。今後、より大規模かつ前向きな研究により、これらのシグネチャーの再現性検証と臨床応用に向けた評価が求められる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		山村 良平	
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授	高 柳 正 紀 署名
	副 査	大阪大学教授	池 田 亨 署名
	副 査	大阪大学教授	山 下 俊 英 署名

論文審査の結果の要旨

本論文は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者におけるステロイド漸減期の末梢免疫動態を、末梢血単核球を用いたトランスクリプトーム解析により縦断的に検討した研究である。ステロイド減量過程において、単球を中心とした自然免疫系の遺伝子発現変化、特にⅠ型インターフェロン関連経路の活性化が再発と関連する可能性を示し、さらに共発現ネットワーク解析により疾患活動性を反映し得る分子シグネチャーを同定した点は高く評価される。本研究は、NMOSDの再発機序の理解を深めるとともに、同定された分子シグネチャーの精緻化や、本研究結果において重要な役割を示したIL-10をはじめとする液性因子の再発予測マーカーとしての妥当性検証へと発展し得る点で、将来的な再発予測バイオマーカーの確立に資する重要な知見を提供している。研究計画、解析手法および考察はいずれも適切であり、医学的・学術的意義は大きい。以上より、本論文は博士（医学）の学位授与に値すると思われる。