The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A nobel autoantibody against moesin in the serum of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis
Author(s)	鈴木, 浩也
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69384
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

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　鈴木 浩也

論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	月田 早智子
	副　査	大阪大学教授	菊池 章
	副　査	大阪大学教授	猪阪 善隆

論文審査の結果の要旨

MPO-ANCA (myeloperoxidase-anti neutrophil cytoplasmic antibody) 関連血管炎 (MPO-AAV) は、好中球のMPOに対する自己抗体 (MPO-ANCA) が陽性であり、急速に腎不全に移行する予後不良な疾患である。しかし、このMPO-ANCA力価は、病態の悪化と必ずしも相関を示すわけではなく、病態と相関する新たな診断基準が求められていた。

本論文では、MPO-AAV患者血中において抗モエシン抗体という新たな自己抗体を見出した。MPO-ANCA力価が高い低いに関わらず、抗モエシン抗体陽性群では陰性群と比較し、臨床検査値が有意に高いことが認められた。また抗モエシン抗体が、好中球・単球と反応し炎症性サイトカイン・ケモカインが産生され、炎症誘導に寄与していることを示した。本研究によって、MPO-AAVにおける新たな診断基準の可能性を提案した

以上の点から本研究論文は、博士 (医学) の学位授与に値する。

[Format-P02]

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	鈴木　浩也
論文題名 Title	A novel autoantibody against moesin in the serum of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis (MPO-ANCA関連血管炎における抗モエシン抗体の発見と白血球への作用解析)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

近年、腎不全によって人工透析を受ける患者が増加し、医療費の増加原因の一端を担っている。急速進行性糸球体腎炎（RPGN）は血尿や尿タンパクなどの尿所見を呈し、急性腎不全から慢性腎不全に移行する予後不良な疾患であり、人工透析導入の一因となっている。RPGNに分類される疾患は多数存在するが、本研究ではMPO-ANCA (myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody)関連血管炎について研究を行なった。MPO-ANCA関連血管炎は糸球体に半月体形成を呈し、血清中のMPO-ANCAが陽性であることを特徴とする。MPO-ANCAは、臨床診断マーカーとして用いられているが、MPO-ANCAの力価と病態が相関しない症例も多く報告されており、発症機序を含め、更なる研究が求められている。

我々の過去の研究より、マウスにおいて抗MPO抗体がMPOとmoesinとで交差反応を示す可能性を見出しており、ヒトのMPO-ANCA関連血管炎においてもMPO-ANCAがmoesin分子と交差反応性を示す可能性が示唆された。本研究では、MPO-ANCA関連血管炎におけるmoesinの寄与を明らかにすることを目的とし、MPO-ANCAの詳細な解析を行った。さらにmoesinを介した反応が、MPO-ANCA関連血管炎の病態にどのような影響を与えるかを検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

はじめに、MPO-ANCA関連血管炎患者血清中のmoesinを認識する抗体を同定するため、抗moesin抗体価の測定系を確立し、MPO-ANCA関連血管炎患者血清を測定した。結果として、健常人血清と比較し、患者血清中において抗moesin抗体価が有意に高いことが認められた。健常人血清を基準に、患者を抗moesin抗体陽性群と陰性群とに分類し各群の腎機能関連の臨床検査値を比較したところ、陽性群において血清クレアチニン値が有意に高いことが確認された。次いでこれら血清をmultiple cytokine assayにかけ血中のサイトカイン・ケモカインを測定したところMCP-1、IFN-γ、IL-12(p70)、IL-7などが 抗moesin抗体陽性群において有意に高かった。この中でもIL-12(p70)、IL-7は抗moesin抗体価と有意に正の相関を示していることが認められ、抗moesin抗体がこれらのcytokine産生に関与していることが示唆された。

次に、抗moesin抗体による炎症性サイトカイン・ケモカイン産生誘導機序を確かめるため、またサイトカイン・ケモカイン産生細胞の特定を目的とし、ヒト白血球を単離し抗moesin抗体との反応性を検討した。ヒト全血から好中球・単球・T細胞を単離し、TNFαで前刺激した後、抗moesin抗体との反応性を免疫染色及びFACSを用いて解析した。結果として、白血球のうち好中球と単球でのみ、細胞表面での抗moesin抗体の局在が認められ、さらに生細胞において抗moesin抗体の反応性が認められた。この結果をもとに、好中球、単球をTNFαで前刺激した後、抗moesin抗体で刺激し培養上清中のサイトカイン・ケモカインをmultiple cytokine assayにより測定した。結果として、好中球からはMCP-1、IL-8の産生が認められた。単球からも好中球とは異なる種類の炎症性サイトカイン産生の増加が認められた。

〔総　括(Conclusion)〕

本研究によって、MPO-ANCA関連血管炎患者において新規自己抗体として抗moesin抗体の存在が見出された。抗moesin抗体価が腎炎の病態と相関することが示され、抗moesin抗体価がMPO-ANCA関連血管炎の重症度指標、新規診断基準として有用である可能性が示唆された。また、抗moesin抗体が、好中球、単球と直接反応することで炎症性サイトカイン・ケモカインの産生を誘導させ、炎症誘導に関与していることが示唆された。