

Title	Ficolin-1 is a promising therapeutic target for autoimmune diseases
Author(s)	片山, 理人
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/72502">https://hdl.handle.net/11094/72502</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 片山 理人	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 熊 御 淳
	副 査 大阪大学教授 下 田 一 郎
副 査 大阪大学 <sup>特任</sup> 教授 豊 福 利 彦	
論文審査の結果の要旨	
<p>血管炎や関節リウマチといった自己免疫疾患の病態は依然不明な点が多い。これまで血管炎患者の末梢血単核球のmRNA解析などから補体レクチン経路の構成タンパクの一つであるficolin-1 (FCN1) が血管炎に関与する可能性が示唆されてきた。FCN1は糖鎖を認識し補体古典経路と共通した経路で補体系を活性化させる機能を持ち、血管炎や関節リウマチでは補体系の関与が示唆されている。そのため自己免疫疾患におけるFCN1の関与を調べた。</p> <p>各自己免疫疾患の患者血清中のFCN1濃度を測定したところ上昇を認め、作成した抗FCN1抗体を血管炎モデルマウス(CAWSマウス)、関節炎モデルマウス(CAIAマウス)に投与したところ、コントロール抗体と比較してそれぞれの疾患の重症度を有意に軽減した。これらの結果により、血管炎や関節リウマチにおいてFCN1がその病態に関与している可能性が示唆され、またこれらの疾患においてFCN1をターゲットとした治療が有望である可能性が示唆された。</p> <p>以上の研究は、自己免疫疾患における病態の解明に貢献し、治療の発展に寄与しうる。したがって、本論文は学位論文に値すると考えられる。</p>	

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	片山 理人
論文題名 Title	Ficolin-1 is a promising therapeutic target for autoimmune diseases (Ficolin-1は自己免疫疾患において有望な治療ターゲットである)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>これまで血管炎症候群の患者の末梢血単核細胞において補体レクチン経路の蛋白であるであるFicolin-1 (FCN1) の mRNA発現が増加し, FCN1陽性細胞が患者検体の炎症部位に浸潤することが報告されている. 加えて, 小児の代表的な血管炎である川崎病患者では血清FCN1濃度が上昇し, 大量ガンマグロブリン療法 (IVIG) 治療後にはFCN1濃度が劇的に減少することが報告された. さらに, FCN1はpull-down assayにおいてIgG1に結合することが示され, これらの結果はFCN1の除去がIVIGの治療機構であり得ることを示唆している. 本研究では抗FCN1治療が自己免疫疾患患者の治療に有望であることを示す.</p>	
<p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>まずハイブリドーマ法を用いて抗FCN1モノクローナル抗体を6クローン作成した. Western blot法を用いて血管炎患者血清でFCN1に最もaffinityの高い抗体クローンを選定し, 冠動脈や大動脈起始部に川崎病様の血管炎を誘発する <i>Candida Albicans</i> Water-Soluble Fraction (CAWS) で処理したマウス (CAWSマウス) 血清でWestern blotを行ったところこの抗FCN1抗体はヒトFCN1のマウス相同物であるFicolin-bも認識することが判明した. そのためCAWSマウスに抗FCN1抗体を投与したところ組織学的に血管炎スコアを有意に低下させた (<math>p = 0.03</math>). 血管炎以外の自己免疫疾患でのFCN1の関与を調べるため関節リウマチ患者の血清でFCN1濃度を調べたところ疾患活動性と相関して高値を認め, 関節リウマチでもFCN1の病態への関与が示唆された. そのため関節リウマチモデルマウス Collagen Antibody-Induced Arthritis (CAIA) マウスに対し抗FCN1抗体を投与したところ関節炎スコアにおいて有意な改善を認めた (<math>p &lt; 0.01</math>).</p>	
<p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>血管炎, 関節リウマチにおいて, それぞれの患者血清でFCN1が上昇し, それぞれの疾患の代表的なモデルマウスにおいて抗FCN1抗体治療が奏効したことからFCN1がヒトの自己免疫疾患の病態に関与しており, 自己免疫疾患治療においてFCN1を標的とした治療が有望である可能性が示唆された.</p>	