

氏名	馬 衛
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2303号
学位授与の日付	平成13年1月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科病理系専攻
学位論文題目	Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in MRL/Mp- <i>lpr/lpr</i> mice and analysis of their target antigens (MRL/Mp- <i>lpr/lpr</i> マウスにおける抗好中球細胞抗体の検出及びその対応抗原の検討)
論文調査委員	(主査) 教授 三森 経世 教授 坂口 志文 教授 速水 正憲

論 文 内 容 の 要 旨

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) は、好中球および単球の細胞質成分に対する抗体であり、P-ANCA と C-ANCA に分類され、血管炎症候群や自己免疫性肝疾患の診断や病勢判断に臨床応用されている。P-ANCA の対応抗原の一つとして、high mobility group proteins HMG1/HMG2 (HMG1/HMG2) が新たに同定され、種々の炎症性疾患における意義が解析されてきた。中でも、慢性関節リウマチ (RA) の48%、全身性エリテマトー (SLE) の45%にいずれも活動性に相関して見出され、特に RA では P-ANCA 主要な対応抗原であると報告された。

本研究は、RA や SLE のモデルマウスである MRL/Mp-*lpr/lpr* (MRL/*lpr*) における P-ANCA の出現率とその対応抗原を検討することを目的とされた。

実験では14匹の MRL/*lpr* マウス (オス7匹, メス7匹) を使用し、さらに MRL/Mp-+/+(MRL/+), BALB/c, C57BL/6 マウスをコントロールとして使用した。p-ANCA の対応抗原として既知の myeloperoxidase (MPO), cathepsin G (CaG) 及び HMG1/HMG2 を用いて検索した。マウス血清中のこれらの抗体を測定する ELISA を新たに樹立して、これを用いた。これらの抗体と、間接蛍光抗体法で測定した p-ANCA との関連、また、ヒト自己免疫疾患との関連を分析した。

P-ANCA は24週令の MRL/*lpr* マウスに招いて、57%に検出されが、MRL/+, BALB/c, C57BL/6 マウスのいずれにおいても検出されなかった。24週令の MRL/*lpr* マウスでは、抗 HMG1/HMG2 抗体陽性率は、57%であったが、他の対応抗原 (MPO, CaG) に対する抗体はほぼ陰性であった。抗 HMG1/HMG2 抗体は P-ANCA 陽性のマウスにおいて有意に高頻度 (75%) に検出された。さらに MRL/*lpr* マウスにおける経時的な観察によると、P-ANCA と抗 HMG1/HMG2 抗体は8週令より出現しはじめ、その陽性率は加令とともに平行して上昇した。また、24週令の MRL/*lpr* マウスの P-ANCA 陽性血清を HMG1/HMG2 で吸収すると、P-ANCA 抗体価の減弱が見られた。

以上の結果から、HMG1/HMG2 は MRL/*lpr* マウスにおける P-ANCA の主要な対応抗原であることが示唆された。ヒト ANCA 関連血管炎の一部では抗 MPO 抗体が疾患標識抗体として機能する。MRL/*lpr* マウスで抗 MPO 抗体陰性、抗 HMG1/HMG2 抗体が高率に陽性であったことより、MRL/*lpr* マウスの血管炎の発症機序がヒト ANCA 関連血管炎と異なる可能性が考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) は、P-ANCA と C-ANCA に分類され、血管炎症候群の診断や病勢判断に臨床応用されている。本研究は、血管炎のモデルマウスである MRL/Mp-*lpr/lpr* (MRL/*lpr*) における P-ANCA の出現率とその対応抗原を検討することを目的とされた。

実験では MRL/*lpr* マウス及び対照マウスを使用し、血清中の ANCA 及び既知の P-ANCA の対応抗原に対する抗体を

測定し、相互の関連を分析した。24週令 MRL/lpr マウスにおける P-ANCA 及び抗 HMG1/HMG2 抗体陽性率はともに 57%であったが、他の対応抗原 (myeloperoxidase, cathepsin G) に対する抗体はほぼ陰性であった。P-ANCA と抗 HMG1/HMG2 抗体の力価は有意に相関し、経時的な観察でも、両者の陽性率は加齢と共に平行して上昇した。これらの結果より、MRL/lpr マウスにおける P-ANCA の主要な対応抗原が HMG1/HMG2 であることが明らかとなり、MRL/lpr マウスの血管炎の発症がヒト ANCA 関連血管炎と異なることが示唆された。

以上の研究は ANCA 及びその対応抗原の病因的意義の解明に貢献し、血管炎の発症機序究明に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成12年12月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。