

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	山 本 奈 つ き
論文題目	Serum milk fat globule epidermal growth factor 8 elevation may subdivide systemic lupus erythematosus into two pathophysiologically distinct subsets （血清中の milk fat globule epidermal growth factor 8 上昇の有無により全身性エリテマトーデスは臨床的に異なる 2 群に分けられる）		
（論文内容の要旨）			
<p>【目的】 アポトーシス細胞のクリアランスの障害は、全身性エリテマトーデス（SLE）の病因の一つと推測されている。アポトーシス細胞が迅速に貪食されない場合、二次的なネクロシスが起ころが、その際流出する DNA などの細胞内容物が、自己免疫を誘発するのではないかと考えられるためである。Milk fat globule epidermal growth factor 8（MFG-E8）は、マクロファージなどの食細胞から分泌される糖タンパクであり、アポトーシス細胞を特異的に認識し、食細胞とリンクさせることにより、速やかなクリアランスを促進する働きをしている。ただし、MFG-E8 には至適濃度があり、MFG-E8 が欠損しても過剰になっても、クリアランスは抑制されることが分かっている。過去に SLE 患者の一部で血清中の MFG-E8 上昇が報告されているが、SLE と MFG-E8 との関連を詳しく検討した報告は存在しない。そこで今回、MFG-E8 陽性 SLE 患者の臨床的特徴と、臨床における MFG-E8 測定の有用性の検討を行った。【方法】未治療かつ活動性のある SLE 患者 40 例、他の膠原病患者 104 例、健常人 104 例で、ELISA により血清中の MFG-E8 を測定した。また、MFG-E8 陽性 SLE と陰性 SLE で、臨床的特徴とサイトカイン濃度を比較し、MFG-E8 濃度と活動性との相関を調べた。【結果】SLE 患者における MFG-E8 の陽性率は 40%であり、他の膠原病患者や健常人と比較して、有意に高かった（$p<0.05$）。MFG-E8 陽性群と陰性群の臨床的特徴を比較したところ、臓器障害の分布に関しては両者に有意な差は認めなかったが、血清学的所見に関しては MFG-E8 陽性群で有意に免疫複合体が高く（$p=0.021$）、有意に補体が低かった（$p=0.004$）。一方、MFG-E8 陰性群では、有意差はないものの、CRP が高い傾向にあった（$p=0.094$）。血清中の MFG-E8 濃度と SLE の血清学的パラメータとの相関を調べたところ、免疫複合体価と有意な相関が見られた（$r_s=0.49$、$p=0.049$）。MFG-E8 陽性群と陰性群間で様々なサイトカイン濃度を比較したところ、MFG-E8 陽性群では TNF-α（$p=0.019$）、IFN-γ（$p=0.031$）、IL-10（$p=0.013$）が有意に高かった。集団としてではなく、各患者における MFG-E8 と疾患活動性の関係をみたところ、MFG-E8 陽性群 16 例では、寛解後全例で MFG-E8 は陰性化した。そのうち、再燃時の MFG-E8 を測定できた 4 例中 3 例では、MFG-E8 の再上昇を認めた。【結論】MFG-E8 陽性 SLE は免疫学的活動性が高く、陰性 SLE は炎症所見が強い傾向にあり、これらの 2</p>			

群は、別々の機序により引き起こされた異なるサブグループである可能性が示唆された。健常人血清では MFG-E8 は検出感度以下であることから、活動性 SLE 患者の一部では血清 MFG-E8 が過剰になり、アポトーシス細胞の貪食が低下することによって、自己免疫反応が増強している可能性があると考えられた。また、血清 MFG-E8 の上昇は SLE に特徴的であり、MFG-E8 濃度は SLE の活動性と強く相関していたことから、MFG-E8 は SLE の診断や活動性のモニタリングにも役立つ可能性があると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

アポトーシス細胞のクリアランス障害は全身性エリテマトーデス (SLE) の病因の一つと推測されている。Milk fat globule epidermal growth factor 8 (MFG-E8) はアポトーシス細胞の貪食を促進するが、過剰になると貪食は抑制される。本研究は、SLE 患者における血清 MFG-E8 と臨床的特徴、疾患活動性との相関を検討し、SLE と MFG-E8 との関連を追求した。

初発・未治療の SLE 患者 40 例と他の膠原病患者 104 例、健常人 104 例の血清 MFG-E8 を ELISA により検出した。SLE 患者における MFG-E8 の陽性率は 40%であり、コントロールと比較して高かった。MFG-E8 陽性群では陰性群に比し有意に免疫複合体が高値で補体が低下したのに対し、MFG-E8 陰性群では CRP が高い傾向にあった。血清 MFG-E8 濃度と免疫複合体価には正の相関が認められた。MFG-E8 陽性群では寛解後 MFG-E8 は陰性化し、再燃時には MFG-E8 の再上昇を認めた。

SLE の一部では MFG-E8 が過剰であるためにアポトーシス細胞の貪食が低下し、自己免疫反応が増強していると考えられ、MFG-E8 陽性 SLE と陰性 SLE は異なるサブグループである可能性が示唆された。また MFG-E8 は SLE の診断や活動性のモニタリングにも役立つ可能性があると考えられた。

以上の研究は SLE の病態の解明に貢献し、SLE の臨床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あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 8 月 24 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。