

京都大学	博士（医学）	氏名	石郷岡望
論文題目	Predicting factors for disappearance of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in sera of patients with rheumatoid arthritis (関節リウマチ患者における血清中抗変異シトルリン化ビメンチン抗体陰性化の予測因子)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>【目的】 抗シトルリン化蛋白抗体 (ACPA) は関節リウマチ (RA) 患者血清中に特異的に認められ、日常診療では抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) が RA 診断に用いられている。ACPA の抗原としてはシトルリン化されたビメンチン、フィブリノゲン、タイプ II コラーゲン、α エノラーゼなどが知られている。この中で変異シトルリン化ビメンチン (MCV) は Bang らが RA 患者の関節液中に見だし、同時に患者血清中に抗 CCP 抗体より RA に対して感度の高い抗 MCV 抗体が存在することを示した。また抗 MCV 抗体価は抗 CCP 抗体価よりも疾患活動性および骨破壊と相関し、破骨細胞と反応することで骨吸収を促すことも報告されている。さらに ACPA の中で抗 CCP 抗体は陰性化しにくい一方で、抗 MCV 抗体は陰性化しやすいと報告され、抗 MCV 抗体の陰性化が関節破壊と関連することも知られている。なお、RA 患者の肺組織にシトルリン化蛋白が検出され、肺は ACPA の産生を活性化させる臓器として議論されることが多い。本研究では、自己抗体が陰性化するメカニズムを明らかにするため、臨床面から抗 MCV 抗体の陰性化に関連する因子を後方視的に検討することを目的とした。</p> <p>【方法】 対象は 2013 年の時点で中疾患活動性以上を認めた RA 患者 95 名で、2013 年と 2014 年の抗 MCV 及び CCP 抗体を測定し、疾患活動性、治療及び関節外症状との関連性を調べ、抗 MCV 抗体陰性化の因子を同定した。なお、KL-6 や SP-D は関節外症状である間質性肺炎のバイオマーカーとして用いられており、検討項目に含めた。</p> <p>【結果】 対象患者のうち一年間で抗 CCP 抗体が陰性化した患者はおらず、一方で抗 MCV 抗体は 18 名 (19.0%) で陰性化した。抗 MCV 抗体が継続して陽性だった群と陰性化した群を比較したところ、陰性化群では 2013 年時点での抗 MCV 抗体価が低く、RA 活動性の 1 つの指標である機能障害指数 (HAQ) が 1 年間で低下傾向にあった。また陰性化群では、生物学的製剤の使用率が高く、ステロイド投与量が多く、間質性肺炎の合併率が少なく、KL-6 や SP-D が低値であった。上記の結果を踏まえて多変量解析で抗 MCV 抗体が陰性化する予測因子を検討したところ、生物学的製剤使用、ステロイド使用 (プレドニゾン 5 mg/日以上) および KL-6 低値が抽出された。なお、抗 MCV 抗体が陰性から陽性に転じた 8 名 (8.4%) の患者についても同様の検討を行ったが疾患活動性、治療及び関節外症状との関連性は認められなかった。</p> <p>【結論】 抗 MCV 抗体陰性化に関連する因子として生物学的製剤使用、ステロイド使用 (プレドニゾン 5 mg/日以上) および KL-6 低値が抽出された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

関節リウマチ(RA)の特異抗体である抗シトルリン化蛋白抗体(ACPA)のうち、抗環状シトルリン化ペプチド抗体(抗 CCP 抗体)は RA の診断に用いられ、RA の病態には滑膜に発現しているシトルリン化蛋白に対する抗体の関与が推察されている。変異シトルリン化ビメンチン(MCV)は Bang らが RA 患者の滑膜より発見し、抗 MCV 抗体は抗 CCP 抗体よりも RA 疾患活動性や骨破壊と相関し、さらには破骨細胞と反応して骨吸収を促すとして注目されている。

今回、中疾患活動性以上の RA 患者 95 名の 2013 年と 2014 年の抗 MCV 抗体及び抗 CCP 抗体を測定した。抗 CCP 抗体は陰性化が認められない一方で、抗 MCV 抗体が 18 名(19.0%)で陰性化した点に着目して、抗 MCV 抗体陰性化に関与する因子を後方視的に検討した。多変量解析にて生物学的製剤使用、ステロイド使用量、間質性肺炎のバイオマーカーである KL-6 低値が抗 MCV 抗体の陰性化と関連していた。すなわち、生物学的製剤使用者では非使用者と比べて有意に抗 MCV 抗体が陰性化した一方、間質性肺炎合併者では抗 MCV 抗体の陰性化は認められなかった

以上の研究は抗 MCV 抗体が治療により陰性化することを初めて報告したもので、抗 MCV 抗体の RA 病態への関与および ACPA 変動のメカニズムの解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あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和元年 11 月 27 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降