

京都大学	博士 (医学)	氏名	庭本崇史
論文題目	Cutaneous T-cell-attracting chemokine as a novel biomarker for predicting prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective observational study (特発性肺線維症の新規予後予測因子としての Cutaneous T-cell-attracting chemokine : 前向き観察研究)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>背景：特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は、慢性進行性の線維性肺疾患であり、呼吸不全を来し死に至る。この疾患の病因に関する理解が深まりつつあるが、個々の患者の疾患経過を正確に予測することは未だに不可能である。本研究では、血清中のサイトカイン/ケモカインを予後予測バイオマーカーとして評価することを目的としている。</p> <p>方法：2つの独立したディスカバリーコホートとバリデーションコホートを用いて、多施設での前向き検証研究を行った。ディスカバリーコホートでは、100名のIPF患者と32名の健常対照者を対象として、マルチプレックス免疫測定法を用いて48種類の血清サイトカイン/ケモカインを測定した。血清サイトカイン/ケモカインの値をIPF患者と対照群で比較し、さらに測定値と生存期間との関連性を評価した。バリデーションコホートでは、ディスカバリーコホートで同定されたサイトカイン/ケモカインを、別のIPF患者81人の血清サンプルで測定し、これらのサイトカイン/ケモカインの予後予測能力の再現性を検証した。また、IPF患者由来および健常者の肺サンプルの免疫組織化学的評価を行い、このバイオマーカーの発現部位を調べた。</p> <p>結果：ディスカバリーコホートでは、18種類のサイトカイン/ケモカインが対照群と比較してIPF患者の血清中で有意に上昇していた。インターロイキン1受容体<math>\alpha</math> (IL-1R<math>\alpha</math>)、インターロイキン8 (IL-8)、マクロファージ炎症性タンパク質1<math>\alpha</math> (MIP-1<math>\alpha</math>)、インターロイキン1受容体<math>\alpha</math> (IL-1R<math>\alpha</math>)、インターロイキン8 (IL-8)、マクロファージ炎症性タンパク質1<math>\alpha</math> (MIP-1<math>\alpha</math>)、Cutaneous T-cell-attracting chemokine (CTACK) が生存率と関連していた。IL-1R<math>\alpha</math> : 10単位あたりのハザード比 (HR) =1.04、95%信頼区間 (95% CI) 1.01-1.07。IL-8 : HR=1.04、95%CI 1.01-1.08。MIP-1<math>\alpha</math> : HR=1.19、95%CI 1.00-1.36、CTACK : 100単位あたりのHR=1.12、95%CI 1.02-1.21であった。CTACK以外のサイトカインについては、間質性肺疾患の予後予測バイオマーカーとしての既報があったため、CTACKについてのみバリデーションコホートを用いた解析を行った。バリデーションコホートでは、CTACKは予後予測バイオマーカーとしての再現性を認めた:100単位あたりのHR=1.14、95%CI 1.01-1.28。免疫組織学的評価では、IPF患者由来の肺組織においてCTACKはII型肺胞上皮及び気道上皮細胞に著明に発現していたのに対し、健常者の肺では発現が見られなかった。</p> <p>結論：CTACKはIPFの新規の予後予測バイオマーカーである。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は、慢性進行性で予後不良な難病である。疾患の経過が症例により異なることや、近年の治療薬の出現などから、臨床上、予後予測指標が求められている。本研究では、血清中のサイトカインを予後予測バイオマーカーとして評価することを目的に、ディスカバリーコホート (IPF患者100名) と健常者 (32名) を対象として、マルチプレックス免疫測定法を用いて48種類の血清サイトカインを測定した。IPFでは、18種類の血清サイトカインが健常者と比較して有意に上昇しており、IL-1R<math>\alpha</math>、IL-8、MIP-1<math>\alpha</math>、皮膚T細胞誘引性ケモカイン (CTACK) の4種が生存率と関連していた。このうち、CTACKは、間質性肺疾患の予後予測バイオマーカーとして既報がなく、バリデーションコホート (IPF患者81名) を用いた解析でも有意に予後と関連することが確認された。更に、IPF患者および健常者の肺組織の免疫組織化学的評価を行ったところ、IPFの肺組織においてCTACKはII型肺胞上皮及び気道上皮細胞に発現していたのに対し、健常者の肺では発現を認めなかった。これらの結果より、CTACKはIPFの新規予後予測バイオマーカーになりうると思われた。</p> <p>以上の研究は、IPFの予後予測バイオマーカーの解明に貢献し、IPFの診療に寄与するところが多い。</p> <p>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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和4年2月9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。</p>
--

要旨公開可能日： 年 月 日以降