


## 審査結果報告書

2019 年 2 月 12 日

主 査 氏 名 岩 渕 和 也 

副 査 氏 名 狩 野 有 作 

副 査 氏 名 林 俊 治 

副 査 氏 名 阿 久 津 二 夫 

1. 申請者氏名 : DM15032 松枝 佑

2. 論文テーマ :

Synergistic enhancement of production of proinflammatory cytokines of human peripheral blood monocytes by anti-Sm and anti-RNP antibodies

(抗 Sm 抗体と抗 RNP 抗体によるヒト末梢血単球の炎症性サイトカイン産生の相乗的増加作用)

3. 論文審査結果 :

抗 Sm 抗体は SLE に特異的な抗体であり、一方抗 RNP 抗体は混合性結合組織病にも認められる。申請者らは、spliceosome を構成する U1-snRNP の RNP (A・p70・C) および Sm (B, B', D, E, F, G) に対する抗体はヒト単球上に何らかの標的分子があり、分画後に平底培養プレートに接着後はさらにその発現が増加することを示した。さらに単球と抗 RNP 抗体単独で培養したよりも抗 Sm 抗体を共培養した上清には多量の炎症性サイトカイン (IL-6・TNF- $\alpha$ ) の産生が認められた (遺伝子発現解析でも同様)。両者の効果は単にそれぞれの抗体で刺激した場合の合計値より有意に高く相乗的、かつ NF- $\kappa$ B 経路に一部非依存性と考えられた。この結果はマウス単クローン抗 RNP 抗体および抗 Sm 抗体を使用した場合だけでなく、患者血清よりそれぞれの抗体を分離・精製して行なっても再現可能であった。抗 Sm 抗体は、精神神経性ループス (NPSLE) の中でも急性混迷状態 (ACS) で有意に高値であり、脳血管関門 (BBB) 傷害を惹起する炎症性サイトカイン産生亢進に寄与すると考えられた。副査の狩野教授より BBB 傷害のマーカーとしての Q-Albumin の分子量から見た妥当性、髄液での CRP・IL-6 について、林教授より抗 RNP 抗体・抗 Sm 抗体の生物効果における相乗的とする妥当性、それぞれの抗体がどのように結合するか、阿久津准教授より NPSLE の BBB 傷害・IL-6 との関連、BBB の透過性亢進がある高血圧性脳症では ACS がない背景、主査岩渕より抗 RNP・Sm 抗体の標的としての TLR7 の可能性、RelA 発現亢進の意義、などに関する質問がなされ、申請者はいずれの質問にも適切な回答を行った。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院医療系研究科博士課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。