



Galectin-9はSLEの疾患活動性を反映し臓器障害を予測するバイオマーカーとして有用である

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2022-10-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 松岡, 直紀 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000407

論文内容要旨

しめい 氏名	まつおか なおき 松岡 直紀
学位論文題名	Galectin-9 は SLE の疾患活動性を反映し臓器障害を予測する バイオマーカーとして有用である
〔目的〕 Galectin は細胞表面に存在する糖鎖を認識し、結合するレクチン蛋白であり、その中でも Galectin-9 (Gal-9) は Th1 細胞、Th17 細胞、細胞傷害性 T 細胞に発現し免疫チェックポイント分子として機能する T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (Tim-3) のリガンドとして知られている。Gal-9 が Tim-3 に直接結合することで Th1 細胞、Th17 細胞、細胞傷害性 T 細胞の反応を抑制するとともにアポトーシスを誘導する。全身性エリテマトーデス (SLE) ではこの Tim-3 / Gal-9 pathway が病態形成に関わっていると考えられている。また、Gal-9 は SLE で特徴的とされるインターフェロン (IFN) シグニチャーを反映する biomarker としても注目されている。今回我々は、SLE 患者を対象に、Gal-9 の biomarker としての意義について検証を行った。 〔方法〕 当科で血清が保存されていた SLE 患者 58 例と健常者 31 例を対象に血清 Gal-9 を ELISA 法にて測定した。次に髄液が保存されていた神経精神 SLE (NPSLE) 患者 18 例と他の自己免疫疾患患者 6 例を対象に髄液 Gal-9 を ELISA 法にて測定した。結果をもとに、Gal-9 と疾患活動性・重症度との関連性、病型間での特異性、治療導入前後での Gal-9 の変化について評価を行った。 〔結果〕 SLE 患者では血清 Gal-9 は健常者と比べ有意に高値であり、血清中 ds-DNA 抗体価、C3、血清採取時点の SLE 疾患活動性スコアである SLEDAI-2K スコアと有意な相関を認めた。また、SLE 患者の血清 Gal-9 は IFN-α 検出群で非検出群に比べ有意に高値であった。その他、血清 Gal-9 は SLE における不可逆的な臓器障害を評価する SLICC damage index において臓器障害を有する群では臓器障害を有さない群に比べ有意に高値であった。また、血清 Gal-9 は SLE による直近 1 か月での疾患活動性を評価する BILAG-2004 スコアにおいて腎病変の活動性を認める群では活動性を認めない群に比べ有意に高値であった。SLE 患者では治療導入後に血清 Gal-9 は有意に低下した。また、髄液 Gal-9 は NPSLE 患者群では他の自己免疫疾患患者群に比べ有意に高値であった。 〔結論〕 血清 Gal-9 は SLE の疾患活動性を反映するだけでなく、SLE による臓器障害を予測する biomarker となる可能性が示唆された。また、髄液 Gal-9 は NPSLE の病態に関与し、有用な biomarker となる可能性が示唆された。	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

令和4年7月26日

大学院医学研究科様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

審査結果要旨

氏名 松岡 直紀

学位論文題名 Galectin-9 は SLE の疾患活動性を反映し臓器障害を予測するバイオマーカーとして有用である

本研究は、SLE 患者を対象とし血清中の Galectin-9 (Gal-9) を測定し、疾患活動性や臓器障害との関連について検討した内容である。Gal-9 は β -ガラクトシド結合レクチンであり、リンパ節や脾臓等の様々な組織に遍在的に発現し、リガンドである Tim-3 を介して Th1 細胞のアポトーシスや細胞分化の調節に関与することが報告されている。

対象は、SLE 患者 58 人と年齢をマッチさせた健常者 31 人の血清および神経精神 SLE 患者 18 人の髄液を用いて Gal-9 濃度を ELISA にて定量し、疾患活動性および重症度との関連を評価した。その結果、Gal-9 の血清レベルは、SLE 患者において健常人と比較して有意に増加していた。また、Gal-9 濃度は疾患活動性指標と有意に相関し、SLE 関連の臓器障害を有する患者で有意に高値となり、特に腎障害との関連性が確認された。さらに、髄液中の Gal-9 濃度は、神経精神 SLE 患者において対照 SLE 患者に比し有意に高値であった。一方、従来の疾患活動性マーカーである CXCL10、M2BPGi の血清レベルと臓器障害との関連は認めなかった。審査会においては、SLE における Gal-9 と Tim-3 との機能異常に関すること、他の膠原病における Gal-9 高値との意義の違い、障害臓器における Tim-3 の発現の検討、対象とした腎障害患者の症例の偏り、神経精神 SLE における Gal-9 による障害機序等に関する質問があり、それぞれ適切な回答がなされた。追加検討で SLE における可溶性 Tim-3 の測定結果が提示され、流血中で Gal-9 と結合することで膜上からの抑制シグナルがキャンセルされ、ネガティブフィードバックで Gal-9 産生が亢進している可能性を示された。

これら研究成果は、血清 Gal-9 が SLE 患者における疾患活動性および腎障害、神経精神症状を予測する新たな血清学的マーカーになり得ることを示すものであり、新規性も高く今後の病態解明に寄与する研究成果であり、学位に値する。

論文審査委員 主査 大平弘正
副査 大塚幹夫
副査 町田 豪