



Differential regulation and correlation between galectin-9 and anti-CCP antibody (ACPA) in rheumatoid arthritis patients

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-10-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤田, 雄也 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000412

論文内容要旨

しめい 氏名	ふじた ゆうや 藤田 雄也
学位論文題名	Differential regulation and correlation between galectin-9 and anti-CCP antibody in rheumatoid arthritis patients (関節リウマチ患者におけるガレクチン 9 と抗 CCP 抗体の相関と病態形成への関与)
【背景】 Galectin-9 は様々な免疫応答や炎症を調整する機能を有する負の免疫チェックポイント分子である。関節リウマチモデルマウスにおいて Galectin-9 の投与により関節炎が軽減するとの報告があるが、臨床における Galectin-9 の役割については十分にはわかっていない。本研究の目的は、関節リウマチ患者における Galectin-9 は関節リウマチの活動性や免疫学的なプロファイルを反映するバイオマーカーとなるか検討することである。 【方法】 当院で関節リウマチ診療を行っている患者 116 名の関節リウマチ患者を対象とした。感染症、悪性腫瘍、その他の膠原病を合併した症例は登録時に除外した。これらの患者の血清 Galectin-9 を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法で測定した。さらに、診療録よりリウマチ因子や抗シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP 抗体）、疾患活動性指標である DAS28-ESR、Steinbrocker の Stage 分類などの情報を収集した。関節リウマチの免疫学的プロファイルや疾患活動性と Galectin-9 の関連性について検討を行った。 【結果】 血清 Galectin-9 は健常人と比較して有意に関節リウマチ患者で高値であった (median 7577 pg/mL [interquartile range (IQR) 5570-10201] versus 4738 pg/mL [IQR 4267-5630], $p = 0.001$)。また、Galectin-9 は Steinbrocker の Stage 分類で、Stage II-IV（中期以降）の患者では Stage I（初期）の患者と比較し有意に Galectin-9 が高値であった (8790 pg/mL [IQR 5631-10953] versus 7103 pg/mL [IQR 5882-8810, $p < 0.023$])。Galectin-9 は抗 CCP 抗体価と有意な正の相関を示した ($r = 0.275$, $p = 0.002$)。さらに、Galectin-9 は抗 CCP 抗体価の高低により関節リウマチを 2 群に分類した。抗 CCP 抗体 > 200 U/mL では Galectin-9 は抗 CCP 抗体価と強い正の相関を示したが ($r = 0.508$, $p = 0.002$)、MMP-3・DAS28-ESR などの活動性マーカーとの相関はなかった。一方で抗 CCP 抗体 ≤ 200 U/mL では Galectin-9 は MMP-3 ($r = 0.300$, $p = 0.007$) や DAS28-ESR ($r = 0.331$, $p = 0.004$) と有意な正の相関を示したが、抗 CCP 抗体とは相関しなかった。 【結論】 Galectin-9 は抗 CCP 抗体価が高値の関節リウマチ患者では抗 CCP 抗体価と相関することから獲得免疫の活性化を反映する指標となる一方で、抗 CCP 抗体価が低値の患者群では疾患活動性を反映する指標となる可能性がある。これらのことから、Galectin-9 は抗 CCP 抗体価と組み合わせることで免疫や炎症のプロファイルごとに関節リウマチを分類するバイオマーカーとなり得ることが示唆された。	

※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 28 日

大学院医学研究科長 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。

記

学位申請者氏名 藤田雄也

学位論文題名 Different regulation and correlation between galectin-9 and anti-CCP antibody in rheumatoid arthritis patients (関節リウマチ患者におけるガレクチン 9 と抗 CCP 抗体の相関と病態形成への関与)

審査結果要旨

Galectin-9 は免疫応答や炎症を調節する負の免疫チェックポイント分子であり、関節リウマチモデル動物の関節炎を緩和させる可能性も指摘されている。しかし、ヒトの関節リウマチにおけるその役割は未だ解明されていない。本論文では、関節リウマチ診療を行っている患者 116 人では血清 Galectin-9 濃度が健常対象者に比較して有意に高く、また Steinbrocker 分類で層別化すると、関節破壊度が重篤な stage II-IV の患者では、軽微な stage I の患者よりも血清 Galectin-9 濃度が高いことが示された。ここで、慢性リウマチ患者を血清抗 CCP 抗体濃度が 200 U/ml を超える CCP 高値群と 200 U/ml 以下の CCP 低値群に二分すると、CCP 高値群では血清 Galectin-9 濃度と抗 CCP 濃度が正の相関を示したが疾患活動性マーカーとは有意な相関を示さなかったのに対して、CCP 低値群では逆に血清 Galectin-9 濃度は抗 CCP 濃度とは相関を示さず疾患活動性マーカーとは有意な関連を示していた。以上から、血清 Galectin-9 濃度は、CCP 高値群では獲得免疫の活性度を、CCP 低値群では疾患活動性を、それぞれ反映するバイオマーカーとして応用できるのではないかと申請者は考察した。以上の内容は既に Arthritis Research & Therapy 誌にて査読を受け掲載済みである (Arthritis Res Ther 22:80, 2020)。

この論文内容について主査・副査と共に二回に分けて審査を行った。最大の問題は抗 CCP 抗体濃度によってリウマチ患者を二分化する際のカットオフ値の設定とその妥当性である。他にも Galectin-9 の代謝とその結果への影響、二相的な解釈を要するバイオマーカーの意義、など複数の問題点が指摘された。申請者はこれらに対して可能な範囲で真摯に回答し、主査・副査はこれを了解した。何よりも、関節リウマチという疾患の内的異質性が認識されこれらに対する治療も多様化しつつある現在、これに応じて病態を精緻に把握する多様なバイオマーカーの確立は臨床の急務であって、この論文がその求めに応じる高い価値を持っていることは主査・副査全員が一致して認めるところであった。以上から本論文は医学博士号を授与するに相応しいものであると結論した。

論文審査委員 主査 風間順一郎
副査 齋藤 純平
副査 阿部 和道