

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 中沢大悟

主査 教授 笠原正典
審査担当者 副査 教授 渥美達也
副査 教授 有賀 正
副査 准教授 松本美佐子

学 位 論 文 題 名

MPO-ANCA 関連血管炎における Neutrophil Extracellular Traps の関与

本論文は MPO-ANCA 関連血管炎における Neutrophil Extracellular Traps (NETs) の関与をラットモデルならびに剖検症例を用いて検討したものであり、二章からなる。第一章では、副作用として高率に MPO-ANCA の出現を来す抗甲状腺薬プロピルチオウラシル(PTU)を用いて、ラットモデルにおいて PTU の NETs 形成への影響を解析した。PTU を添加して誘導される NETs は形成異常と分解障害が見られ、この NETs をラット体内に誘導したところ MPO-ANCA 関連血管炎を呈したことから、NETs の制御異常が本疾患の発症に関与する可能性が示唆された。第二章では、血栓とリンクして細菌を閉じ込める NETs の役割に着目し、剖検症例を用いて MPO-ANCA 関連血管炎の合併症である血栓形成機序に NETs が関与することを示した。

質疑応答では、① PTU 添加で誘導される NETs の分解障害の機序、分解障害を伴った NETs が MPO 特異的抗体の産生を誘導する機序、② MPO-ANCA 関連血管炎以外の疾患における NETs 形成異常の関与、③生体内に NETs の過剰生産を引き起こす感染症以外の病態の有無、④ PTU と PMA による ANCA 関連血管炎のモデルにおいて、MPO に対する免疫寛容の破綻が誘導される機序などについて、審査員から質問があったが、申請者はこれらの質問に対して、自らの研究成果と文献的知識に基づいて適切な回答を行った。

この論文は、Arthritis and Rheumatism と Frontiers in Immunology に掲載され、今後の MPO-ANCA 関連血管炎の病態解析の進展に繋がるものと期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院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。