

## 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 志田 玄貴

主査 教授 水上 尚典  
審査担当者 副査 准教授 北村 秀光  
副査 教授 清野 研一郎  
副査 教授 渥美 達也

### 学位論文題名

Anti-lactoferrin antibodies contribute to enhancement of neutrophil extracellular trap formation and are associated with disease activity of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

(抗ラクトフェリン抗体は好中球細胞外トラップの形成促進に寄与し、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の疾患活動性に関与する)

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）は、血清中の ANCA の出現と壊死性血管炎を特徴とする疾患である。本論文は好中球細胞外トラップ（NET）に着目し、ANCA の一つである抗ラクトフェリン抗体（aLf）の AAV における陽性率と、病原性について検討した研究である。

審査にあたり副査の清野教授より、①Lf の NET に対する作用機序、②aLf の産生機序について質問があった。申請者は①Lf は細胞膜が破れる過程を抑える、②MPA が全例陰性であり、炎症と NET の産生のみでは説明できず、EGPA に特異的な機序が関与している可能性があるとして回答した。副査の北村准教授からは、①実用化の方向性、②今後の研究について質問があった。申請者は①難治性の喘息での血管炎の発症や、EGPA の重症化を予測するマーカーとなる可能性がある、②好中球表面上の Lf や、他の aLf 陽性血清の実験を検討していると回答した。副査の渥美教授からは①全身性エリテマトーデス（SLE）と AAV の差異について質問があった。申請者は①レセプターや年齢の違いにより、SLE では過剰な Type I interferon を特徴とした抗体産生異常を起こし、AAV では NET の処理低下を背景として、炎症を起こす事が推察されると回答した。主査の水上教授より①NET の必要性和 Lf の働きについて質問があった。申請者は①真菌に対する免疫として特に必要とされ、NET 過剰を防止する機構と考えられると回答した。

本論文では EGPA 群に aLf 陽性者を認め、aLf 陽性と疾患活動性との関連を示した。機序については *in vitro* 検討で、ある種の刺激のもとで、aLf が NET 形成亢進作用を有し、疾患活動性に影響を与える可能性を指摘した。今後、EGPA の疾患活動性や、EGPA への移行を予測するマーカーとして aLf 使用が期待される。

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）の学位をうけるのに十分な資格を有するものと判定した。