

氏名	松本和幸
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5079 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Anti-programmed cell death-1 antibody as a new serological marker for type 1 autoimmune hepatitis (I 型自己免疫性肝炎における新しい血清学的マーカーとしての抗 PD-1 抗体)
論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 八木孝仁 准教授 阪口政清

学位論文内容の要旨

近年、活性化リンパ球表面に発現する programmed cell death (PD)-1 の機能不全と自己免疫性肝炎の病態との関連が報告されている。I 型自己免疫性肝炎 (AIH) 患者において血清中抗 PD-1 抗体値と臨床的特徴の関連について検討した。

対象は、AIH 52 例、薬物性肝炎 (DILI) 24 例、急性肝炎 (AVH) 30 例、原発性硬化性胆管炎 (PSC) 11 例、健常者 62 例である。ステロイド治療開始前の保存血清を使用し、血清中抗 PD-1 抗体値を間接 ELISA 法で測定した。血清中抗 PD-1 抗体値のカットオフ値は、健常者の平均吸光度+標準偏差×2 とした。

血清中抗 PD-1 抗体の陽性率は AIH 63%、DILI 8%、AVH 13%、PSC 18%、健常者 3% であった。AIH において、血清中抗 PD-1 抗体値は血清ビリルビン値 ($r=0.31$, $p=0.030$)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値 ($r=0.31$, $p=0.027$) と相関関係を認めた。一方で免疫グロブリン G 値とは相関関係を認めなかった。血清中抗 PD-1 抗体陽性例では、初回ステロイド治療後の ALT 値の正常化が遅く、治療経過中の再燃を多く認めた。

以上より血清中抗 PD-1 抗体は AIH と DILI、AVH、PSC を鑑別する補助的マーカーとなる可能性がある。さらに、血清中抗 PD-1 抗体は、AIH の病態と関連している事が示唆された

論文審査結果の要旨

本研究は、自己免疫性肝炎 (AIH) において programmed cell death (PD)-1 抗体が特異的に産生されることを、52 人の AIH 患者、24 人の薬剤性肝障害、30 人の急性ウイルス性肝炎、11 人の原発性硬化性胆管炎の患者血清を準備し、免疫沈降-ウエスタンブロット法および間接 ELISA 法を用いて証明した。AIH 患者、特に活動期の場合には PD-1 抗体の上昇が顕著であった。この事実は、肝細胞特異的 T リンパ球表面に発現された PD-1 と、そのリガンドである PD-L1 (恐らくは肝細胞表面に発現) との会合により、それまで抑制されていた自己免疫反応が抗 PD-1 抗体により解除され、細胞傷害活性が上昇することに起因する可能性を十分に示唆する。血清中の抗 PD-1 抗体 (自己抗体) の存在は、AIH の新たな診断マーカー、少なくとも活動性の有無を鋭敏に予見する有力な指標となるものであり、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。