

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 吉澤 和孝
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 966 号
学位授与の日付 令和2年9月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Serum Anti-interferon- γ Autoantibody Titer as a Potential Biomarker of Disseminated Non-tuberculous Mycobacterial Infection
(播種性非結核性抗酸菌症における抗インターフェロン γ 自己抗体のバイオマーカーとしての役割)

論文審査委員 主査 教授 成田 一衛
副査 教授 松本 壮吉
副査 准教授 茂呂 寛

博士論文の要旨

背景と目的 : 抗インターフェロン γ 自己抗体は、免疫不全のない播種性非結核性抗酸菌症患者の80%以上から検出され、その疾患感受性因子と考えられている。抗インターフェロン γ 自己抗体は、その産生の原因や、生体内での動態など、未解明な点が多く残されている。抗インターフェロン γ 自己抗体を保持する播種性非結核性抗酸菌症は、長期に渡る抗菌薬治療で大多数の症例は臨床状態が改善するが、治療終了後に再発することがほとんどであり、再発の指標となるバイオマーカーの発見が求められている。申請者らは、抗インターフェロン γ 自己抗体の抗体価が、播種性非結核性抗酸菌症の病勢を反映するバイオマーカーになり得ると仮定し、抗インターフェロン γ 自己抗体を保有する播種性非結核性抗酸菌症患者の血清中の抗体価およびインターフェロン γ に対する中和能の推移を解析した。

方法 : 2012年3月から2018年3月までの間に、当院で抗体検査をした抗インターフェロン γ 自己抗体陽性の播種性非結核性抗酸菌症患者のデータを収集した。播種性非結核性抗酸菌症の病勢の指標として確立したものはないため、症状、身体所見、検査所見に基づき総合的に判断した。病勢は改善、安定、増悪に分類した。抗インターフェロン γ 自己抗体の血清中の抗体価およびインターフェロン γ に対しての中和能の推移と病勢との関連を後方視的に解析した。抗体価はELISA法、中和能はフローサイトメトリーを用いた方法で評価した。

結果 : 抗インターフェロン γ 自己抗体陽性の播種性非結核性抗酸菌症47例のうち、抗体検査を複数回行った13例を解析対象とした。13例で44回の抗体検査が行われ、播種性非結核性抗酸菌症の病勢と、各測定間の抗体価の変化との関連を解析した。経過中に4例がコルチコステロイド、2例がリツキシマブを使用されていた。コルチコステロイド、リツキシマブが使用された症例の抗体価は、病勢に関わらず有意に低下したため、3ヶ月以内にこれらの治療を受けた場合、その測定結果は解析から除外し、12人の患者における21区間の抗体価の変化について解析した。病勢が改善した患者では、抗体価は有意に低下した(983 ± 1112 E.U. から 478 ± 739 E.U.、 $p < 0.01$)。病勢が不変の患者では、抗体価も不変だった(1648 ± 893

E.U. から 1319 ± 857 E.U.、N.S)。病勢が悪化した患者では、抗体価は有意に上昇した (430 ± 726 E.U. から 959 ± 1060 E.U.、 $p < 0.05$)。これらの結果から、抗体価は病勢と関連し変動していた。抗体価が減少した症例において、インターフェロン γ に対する中和能の変化を調べた。インターフェロン γ に対しての中和能の指標となる STAT1 phosphorylation index (インターフェロン γ による転写因子 STAT1 のリン酸化の程度を数値化したもの、数値が低いほど抗体の中和能が高い)は、健常者との相対値で $2.3 \pm 4.7\%$ から $16.1 \pm 33.8\%$ まで改善したが、正常値まで改善した症例はわずか1例で、その他の症例は、抗体価が減少した後も、インターフェロン γ に対する生物学的中和能を有していた。

考察と結論：本研究では、抗インターフェロン γ 自己抗体陽性の播種性非結核性抗酸菌症を対象に、抗体価の経時的変化を観察した。その結果、抗体価は治療期間中に変動することが明らかになった。また、抗体価は、病状が改善すると有意に低下し、病状が悪化すると有意に上昇した。このように、抗体価の挙動が、病勢を反映したバイオマーカーになり得ることが明らかになった。抗体価を経時的に測定することにより、治療効果や期待される臨床転帰、再発の予測などに役立つ可能性が示唆された。抗体価の低下にも関わらず、インターフェロン γ に対する中和能を保持する症例が大半であり、抗体価の変化は、易感染性となる閾値を上回る範囲で変動していることが示唆された。抗菌薬治療の最適な治療期間はまだ確立されていないが、以前の報告では、抗生剤治療を中断した症例では全例で再発しており、長期的な抗菌治療の必要性が示唆された。

審査結果の要旨

抗インターフェロン γ 自己抗体は、免疫不全のない播種性非結核性抗酸菌症患者の80%以上から検出され、その疾患感受性因子と考えられている。本論文では、抗インターフェロン γ 自己抗体の抗体価が、播種性非結核性抗酸菌症の病勢を反映するバイオマーカーにもなり得ると仮定し、抗インターフェロン γ 自己抗体を保有する播種性非結核性抗酸菌症患者の血清中の抗体価およびインターフェロン γ に対する中和能の推移を後方視的に解析した。解析対象は、抗インターフェロン γ 自己抗体陽性の播種性非結核性抗酸菌症患者のうち、抗体検査を複数回行われた13例である。播種性非結核性抗酸菌症の病勢は、症状、身体所見、検査所見に基づき総合的に判断した。解析の結果、抗体価は治療期間中に変動し、病状が改善すると有意に低下し、病状が悪化すると有意に上昇することが明らかになった。抗体価が低下しても、インターフェロン γ に対する中和能が残存する症例が認められた。すなわち、抗体価の挙動が、病勢を反映したバイオマーカーになり得ることが示唆された。

抗体価を経時的に測定することにより、治療効果や期待される臨床転帰、再発の予測などに役立つ可能性を示した点において、博士論文としての価値を認める。