

審査の結果の要旨

氏名 鵜沼 敦

本研究は、筋炎の中で重要な一群を占める免疫介在性壊死性ミオパチー（IMNM）において、病理像と筋炎自己抗体および臨床像との関連を多数例で明らかにしたものであり、下記の結果を得ている。

1. これまで IMNM の病理学的検討を行った論文においても、IMNM の病理基準は記載されず、診断根拠が明らかでないものが多かった。本論文は、IMNM の診断基準について明記し、さらに非 IMNM の多数例も含めて網羅的に病理学的評価を行うことで、その基準の根拠・妥当性を示している。本論文で用いた病理学的基準は、特殊な染色を必要としない簡便なものであり、どの施設でも容易に再現できるものであることは重要である。
2. IMNM における p62 の高頻度染色性は既に指摘されているが、本論文の IMNM136 症例という規模は既報告と比べ 3 倍以上と最大である。また、既報告は IMNM を来す代表的な筋炎自己抗体である抗 SRP 抗体と抗 HMGCR 抗体そしてその他の群として分類しているが、本論文ではその他の群について詳細に抗体を測定し分類している。そのため、既報告でその他の群として大別されていた筋炎群（本論文内では seronegative IMNM と定義）についても p62 染色性を詳細に評価できている点が重要である。
3. 既報告は IMNM について p62 染色性を述べているが、本論文では IMNM と診断されなかった筋炎群（非特異的筋炎と診断された群）193 例についても、p62 染色性を網羅的に評価している。そのことで、病理基準での分類よりも、筋炎自己抗体による分類の方が p62 染色性の有無と合致することが初めて明らかになった。これは本研究が IMNM 以外の症例でもしっかり評価したことにより得られた重要な新知見である。
4. p62 染色性が抗 SRP 抗体陽性筋症および抗 HMGCR 抗体陽性筋症の診断に非常に有用であることを明らかにした。特に既存の臨床・病理学的指標のいずれよりも優れていることを明確に示した。これは今まで形態学的所見を総合して診断していた病理診断において、新しい診断法をもたらすものである。この点は多施設での再現性確認を含めた批判的吟味を踏まえての診断応用が望まれるが、病理診断に新しい指標を与え得る点で大きな意義を持つものである。

5. 本論文では LC3 と p62 の同一筋線維での染色性をもって、シャペロン介在性オートファジーの活性低下が生じている傍証を示している。多数例での病理学的検討を主目的としている本論文において、LC3 と p62 の生化学的定量化は見送られているが、さらに研究を進展させる点で課題を明らかにしている点は一定の評価に値する。

6. 抗 RNP 抗体陽性筋炎が比較的 IMNM の病理像を呈しやすいことは指摘されているが、本論文では、オートファジー活性低下という観点で、抗 RNP 抗体陽性筋炎の背景病態に言及した初めての報告である。

7. 近年は、形態学的な病理学的分類よりも筋炎自己抗体による分類が主流になってきつつある。本論文は病理学的検討ではあるが、オートファジーという病態を考慮した分類と筋炎自己抗体による分類の一致性が高いことを示しており、筋炎自己抗体による分類に対し支持的な見解を示している。病態機序解明という点では IMNM という形態学的な分類にまだ意義があることにも触れているが、診断の観点では疾患概念整理の必要性を示した重要な結果である。

以上、本論文は、IMNM および NSM の多数例の臨床・血清・病理学的な網羅的解析から、オートファジー活性低下という筋炎の病態の一つを明らかにし、抗 RNP 抗体陽性筋炎におけるオートファジーの病態関与の可能性を初めて指摘し、さらには形態学的分類に代わるオートファジーという病態を軸とした新たな筋炎の疾患概念を提唱するものである。筋炎という難病の病態解明や疾患概念の理解に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。