

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 山田 紗依子

本研究は関節リウマチ(RA)の治療抵抗性に関与する細胞とその経路の特定を目的とした。末梢血単核細胞を 18 種の免疫細胞種（サブセット）別に分離し、各細胞サブセットで RNA-sequencing (RNA-seq) を行うことで、トランスクリプトームを包括的に評価したものであり、下記の結果を得ている。

1. 新規治療前の RA の症例の末梢血免疫細胞 18 サブセットの RNA-seq データの differentially expressed genes (DEGs)解析の結果、T 細胞選択的共刺激阻害薬である Abatacept 治療による発現変動遺伝子は、治療反応群で多く見られた。特に Unswitched memory B cells (USM B cells)や T 細胞の各サブセットに多く見られることが示された。
2. 同じく RNA-seq データの weighted correlation network analysis (WGCNA)の結果、治療抵抗性 RA 患者の治療前末梢血では、USM B cells のミトコンドリア関連遺伝子の発現亢進、治療前の dendritic cells precursors (pre DC)が増加しており、これらから治療抵抗性を予測し得ることが示唆された。
3. 同じく RNA-seq データの B 細胞受容体(BCR)レパトア解析の結果、plasmablasts の polyclonal な活性化から治療抵抗性を予測し得ることが示された。

以上、本論文は RA において、pre DC の増加、USM B cells のミトコンドリア関連遺伝子の発現亢進、plasmablasts の polyclonal な活性化から治療抵抗性を予測し得ることを示した。本研究の結果は、RA の層別化治療を可能にし得る。

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。