

審査の結果の要旨

氏名 柳岡 治先

本研究は ANCA 関連血管炎 (AAV) 患者と健常人 (HC) における末梢血単核球細胞 (PBMC) サブセット比率の比較、臓器病変とサブセット比率の関連の検討、各サブセットにおける発現変動遺伝子 (DEG) の検出とそれをもとにしたパスウェイ解析、そして **weighted gene co-expression analysis (WGCNA)** を用いた遺伝子モジュールと臨床指標の関連の検討を通して、AAV の病態と関連していると思われるサブセットと遺伝子群の同定を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. AAV 患者における PBMC サブセットの比率を HC と比較した結果、AAV 患者では特に CD4 陽性 T 細胞、B 細胞、樹状細胞の様々なサブセット比率に変化が生じていた。具体的には、CD4 陽性 T 細胞サブセットの比較において AAV 患者は HC と比べ mCD4 の比率が増加しており nCD4 の比率は低下していた。mCD4 の中では non-Th1/17 の割合が増加していた。B 細胞のサブセットの比較においては SwB、DNB、PB の比率が AAV 患者において増加しており、逆に nB の比率は低下していた。樹状細胞のサブセットに関しては pDC の比率が AAV 患者において増加していた反面、mDC は低下していた。
2. サブセット比率の変化と臓器病変の関連に関する解析にて最も多くのサブセットの変化と相関がみられた病変は糸球体腎炎であった。AAV 患者と HC 間の比較で比率の変化がみられていたサブセットである nCD4、mCD4、non-Th1/17、mDC に加え、AAV 患者全体と HC の比較では有意な差が見られなかった単球サブセットにおいても病変の有無で有意なサブセット比率の変化がみられた。糸球体腎炎は末梢血単核球細胞の存在比率の大きな変化を伴う病態を有していることが示唆された。
3. AAV 患者と HC の間で各 PBMC サブセットに発現している遺伝子に差があるかを検討した結果、Th17、Tfh、CD16-Mono に特に多くの DEG がみられた。パスウェイ解析の結果、既知のシグナル伝達経路とのオーバーラップの検討では Th17 と Tfh における酸化的リン酸化経路とミトコンドリア機能異常経路が強い関連を示した。また、Th17 においては sirtuin シグナル伝達経路も強い関連を示した。Th17、Tfh、CD16-Mono の 3 サブセットでは共通して FLT3 (Fms-like tyrosine kinase3) シグナル伝達経路、iNOS (inducible nitric oxide synthase) シグナル伝達経路、NO (nitric oxide) と ROS (reactive oxygen species) 産生シグナル伝達経路、白血球血管外遊出シグナル伝達経路が活性化し

ていた。AAV 患者では、特に CD4 陽性 T 細胞や CD16-Mono 特異的な細胞内代謝経路の変化を認めることが示された。

4. DEG が最も多かった Th17 に関してさらなる発現遺伝子の機能解析を行うため WGCNA により臨床情報と関連がある遺伝子モジュールの同定を行った。その結果、darkgrey モジュールの eigengene と ANCA の力価が強く相関していた。同モジュールには TLR4 (Toll-like receptor 4) 関連経路およびインターフェロンシグナル伝達経路の遺伝子群が含まれており、病態との関連が示唆された。

以上、本研究は AAV の病態と関連していると思われるサブセットと遺伝子群を明らかとした。本研究によって AAV の病態への理解が深まり、特定のサブセット、特定の分子をターゲットにした新規治療の開発につながる可能性があると思われ、学位の授与に値するものと考えられる。