

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 山下 雄太

論 文 題 目

Clinical significance of anti-NOR90 antibodies in systemic sclerosis and idiopathic interstitial pneumonia

(全身性強皮症および特発性間質性肺炎における抗 NOR90 抗体の臨床的意義)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 木山 博資
名古屋大学教授

委員 今釜 史郎
名古屋大学教授

委員 加藤 昌志
名古屋大学教授

指導教授 秋山 真志

別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

今回、抗 NOR90 抗体の臨床的特徴を明確にするために、同抗体を測定するための ELISA システムを確立し、同抗体と臨床症状および合併症についての関連性を調査した。その結果、抗 NOR90 抗体は限局皮膚硬化型全身性強皮症、および全身性強皮症の特徴をもつ特発性間質性肺炎のバイオマーカーになる可能性があり、また同抗体陽性例では間質性肺疾患に加え、悪性腫瘍の合併に留意する必要があることが示唆された。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. NOR90 は染色体のセントロメアの近くに分布しているため、抗 NOR90 抗体は抗セントロメア抗体と同様の臨床的特徴をもつのではないかと考えられている。しかし、抗 NOR90 抗体は非常に稀な抗体であるため NOR90 に関する研究は進んでおらず、NOR90 抗原を用いたモデルマウスの作成もこれまでに行われていない。肝細胞癌において NOR90 抗原が過剰発現していると報告されているが、他の癌腫で NOR90 が過剰発現しているという報告はない。そのため、現状抗 NOR90 抗体と発がんのメカニズムについては分かっていない。今回の研究でも、この点については追及していない。抗 NOR90 抗体と悪性腫瘍発生の関連の可能性が示唆されたので、今後同抗体が悪性腫瘍によって誘導される抗体であるのか検証する必要がある。

2. 抗 NOR90 抗体は全身性強皮症に関連する自己抗体と考えられてきたが、これまで大規模コホートを用いて同抗体の臨床的特徴を調べられたことはない。全身性強皮症の診断基準には、抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体の有無が含まれているが、実際にこれらの抗体がすべて陰性であることも散見され、特に抗核抗体にて核小体パターンを呈する場合に、現在保険適応で精査できる強皮症関連抗体はない。保険適応にならない理由として、頻度が稀であること以外に測定手技が煩雑であることも一因であり、今回抗 NOR90 抗体が全身性強皮症に関連した抗体であることを確認するのと同時に、同抗体測定のための簡便な ELISA システムを確立することで、今まで全身性強皮症と確定診断をつけることができなかつた症例の診断の一助になるとを考えている。

3. 陶生病院から提供いただいたデータには、今回エントリーされた全例について職業歴が聴取されていなかったため、粉塵吸入歴と特発性間質性肺炎、悪性腫瘍発生の関連については不明であるが、全症例 HRCT と肺生検をしており、これらの検査の結果、珪肺などを併発していた症例は認めなかった。

以上の議論の結果、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	山下 雄太
試験担当者	主査 木山 博資	副査 ₁ 今釜 史郎	
	副査 ₂ 加藤 昌志	指導教授 秋山 真志	

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. がんシグナル伝達における抗NOR90抗体の細胞内構造物への作用機序について
2. 抗NOR90抗体の臨床研究を実施した理由について
3. 抗NOR90抗体と特発性間質性肺炎、悪性腫瘍との関連を調査する上での粉塵吸入歴、珪肺など交絡因子の有無について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、皮膚科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。