

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 神谷 泰子

論 文 題 目


Serum microRNAs as Potential Biomarkers of Juvenile Idiopathic Arthritis

(若年性特発性関節炎における血清マイクロRNAのバイオマーカーとしての可能性)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木村 宏 


名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 

名古屋大学教授

委員

八木 哲也 

名古屋大学教授

指導教授

吉川 史隆 

論文審査の結果の要旨

今回、JIA 患者の血清および末梢血白血球 (PBLs)における 5 種類の miRNAs (miR-16、miR-132、miR-146a、miR-155 と miR-223)を測定し、疾患活動性のバイオマーカーとしての可能性を評価した。全身型 JIA 急性期の血清 miR-223 は健常対照に比べ有意に上昇していた ($p < 0.01$)。全身型 JIA 患者 8 名のペア検体では血清 miR-223 が回復期に比べ急性期で有意に上昇していた ($p < 0.01$)。全身型 JIA および多関節型 JIA のどちらも血清 miR-223 と赤沈値が有意な相関を示し(各々 $p = 0.02$, $r = 0.55$ および $p = 0.001$, $r = 0.61$)、また血清 miR-16 と MMP-3 (Matrix metalloproteinase-3) が有意な相関を示した(各々 $p = 0.02$, $r = 0.54$ および $p = 0.006$, $r = 0.58$)。さらに多関節型 JIA の血清 miR-146a と血清 miR-223 は MMP-3 と有意な相関を示した (各々 $p = 0.001$, $r = 0.50$ および $p = 0.000$, $r = 0.63$)。いずれの miRNAs も CRP とは相関を示さなかった。結論として血清 miR-223 は、JIA の疾患活動性を評価する有用なバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。





1. 今回は血清保存検体で解析を行った。血漿よりも血清の方が有意に miRNAs の発現量が高いことが報告されているが、その理由として凝固過程での血小板、白血球または赤血球からの miRNAs 放出が関与すると報告されている。
2. いずれの miRNAs も CRP とは相関を示さなかったが、その理由として生物学的製剤の影響が考えられる。IL-6 阻害薬は全症例中 9 症例(全身型 JIA 6 症例、多関節型 JIA 3 症例)で使用されており CRP 産生が抑制された可能性がある。
3. Disease Activity Score (DAS) は圧痛関節数と腫脹関節数、患者による全般評価、CRP または ESR が臨床検査項目として含まれており、現在、JIA 治療の至適基準として用いられている。
4. 滑膜細胞中でその発現上昇が報告されている miR-16、miR-146a、miR-223 については MMP-3 と有意な相関があり、また miR-223 は ESR と有意な相関を示している。炎症性サイトカインにより活性化した滑膜細胞から分泌される MMP-3 は関節組織破壊を直接反映する因子であり滑膜炎の所見のみであれば有用なバイオマーカーではあるが関節外症状としての指標には不向きである。また、DAS に含まれる ESR は赤血球や血漿蛋白質成分による間接的な炎症の指標であり、miRNAs の発現異常がタイムラグをもって反映されていることが推測される。よって今後は時間軸による miRNAs 発現量とこれらの臨床検査項目の推移を確認することで、より早期での疾患活動性バイオマーカーになり得るかの検討が必要であると考えられる。
5. 性別により miRNAs 発現量の差があることは報告されている。血清中の miRNAs が血球成分由来であることを考慮すると年齢もサンプリングバイアスになり得ると考える。

本研究は、JIA における血清 miRNAs の疾患活動性バイオマーカーとしての可能性を検討するうえで重要な知見を提供した。

以上の理由により、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	神谷泰子
試験担当者	主査 木村 宏  安藤 雄一  八木 哲也  指導教授 吉川 史隆 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血清検体を用いた理由と血清および血漿におけるmiRNAs発現量の差について 2. CRPとmiRNAsが相関を示さなかったことの考察について 3. JIA治療のゴールドスタンダードは何か 4. MMP-3やESRと相関のあるmiRNAsをバイオマーカーとする事の意義について 5. 健常対照群選択時のmiRNAsに影響を与えるサンプリングバイアスについて <p>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、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				