

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 桃原 真理子

論 文 題 目

Strong correlation between cancer progression and anti-transcription intermediary factor 1 γ antibodies in dermatomyositis patients

(皮膚筋炎患者における抗 TIF1 γ 抗体陽性と合併癌の進行度との強い関連性)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

石山 彰一 

名古屋大学教授

委員

勝野 雅央 

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 

論文審査の結果の要旨





今回、癌合併が 40-100%と高頻度に認められることが知られる筋炎特異的自己抗体、抗 transcription intermediary factor 1 γ (TIF1 γ) 抗体陽性の皮膚筋炎において、合併する癌の進行度を検討し、抗 TIF1 γ 抗体陽性群は陰性群の皮膚筋炎合併癌と比較し、有意に進行傾向であることがわかった。また、本抗体陽性皮膚筋炎に合併する癌は皮膚筋炎診断から癌診断までが陰性群と比較し短い傾向にあった。また、抗 TIF1 γ 抗体陽性の皮膚筋炎が癌の切除治療後 2 年以上開けて発症した症例はほとんどなかった。このことは本抗体産生が進行癌の存在下で誘発される可能性を示唆していた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 2. TIF1 γ 抗原は細胞質内に存在するタンパクであり、自己抗体が直接この分子に作用することは考えにくい。癌細胞が壊されたときに抗原提示を受けて抗体産生が起こるのではないかと考えられる。抗 TIF1 γ 抗体陽性皮膚筋炎に合併した癌細胞には、抗体陰性群と比較して癌内の TIF1 γ 抗原タンパクの変異が多いという別の論文があり、抗原性の高い変異タンパクを持つ癌が本抗体産生を誘導しているのではないかと考えられる。また、本抗原タンパクはがん抑制因子の一つであるため、腫瘍内での本タンパク変性が、癌進行を促進している可能性が示唆された。
3. TIF1 γ 抗原タンパクは皮膚、筋に発現しているタンパクである。皮膚筋炎患者の皮膚、筋の両方の組織で増加していることが他の研究で示されているが、抗原タンパク発現の上昇は抗 TIF1 γ 抗体陽性の皮膚筋炎患者の皮膚、筋組織のみならず、陰性の皮膚筋炎や、円板状エリテマトーデスなどの皮膚でも発現の亢進が認められている。しかしながら、本抗体は筋炎に極めて特異的な自己抗体であり、他の自己免疫疾患やがん患者では陽性にならない。また、癌合併と関係のない小児皮膚筋炎でも本抗体は陽性となり、本抗体の原因抗原 TIF1 γ が皮膚、筋、腫瘍のどれ由来であるかという問いに関して正確な結論を出すことは現段階では困難と考えられ、今後の課題となった。
4. 本研究における抗 TIF1 γ 抗体陰性群の癌合併率は 14% (18/126) と比較的 low 値であるが、本研究において陽性頻度の高い抗 MDA5 抗体や抗 ARS 抗体は 30 代の割合が多く、年齢調整をした対象群との比較が必要と考えられる。また、抗 SAE 抗体や抗 MJ/NXP2 抗体は癌関連自己抗体と考えられており、本研究では両抗体とも陰性群に含まれているが、抗 TIF1 γ 抗体と同様に癌との関連に関する検討な抗体と考える。

以上の理由に撚り、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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	桃原 真理子	
試験担当者		主査	秋山 彰 	勝野 雅史 	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. 抗TIF1 γ 抗体が癌を進行させるのか
2. TIF1 γ 抗原はどこ由来なのか (皮膚、筋、癌)
3. 抗TIF1 γ 抗体は皮膚筋炎の原因なのか結果なのか
4. 抗TIF1 γ 抗体陰性の皮膚筋炎における癌合併率は、本邦人口全体での癌頻度と比較して高いのか

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、皮膚病態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。