




報告番号

香大医博乙 第 293号

## 学位論文審査の結果の要旨

令和 2 年 8 月 18 日

審査委員	主査	星野 克明 
	副主査	小坂 信二 
	副主査	木日 輝記 
申請者	脇谷 理沙	
論文題目	Hydroxychloroquine modulates elevated expression of S100 proteins in systemic lupus erythematosus	
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)

## 〔要旨〕

ヒドロキシクロロキン(HCQ)は、1955年に欧米で承認された全身性エリテマトーデス(SLE)の標準的治療薬である。日本ではクロロキン薬害事件のため、欧米諸国に遅れ2015年に承認され、多くのSLE症例にHCQの追加療法が行われている。HCQはSLEに対して多くの有益性が示されているが、その機序については十分に解明されていない。

SLEの新たな疾患活動性バイオマーカーとしてS100タンパク質(S100)が報告された。ループス腎炎の腎生検組織では、S100A8、S100A9の組織への沈着が亢進している。またS100は、SLEの病態と関連するNeutrophil Extracellular Trapsの誘導因子、および構成成分であることも明らかにされている。本研究では、SLEにおけるS100の意義を明らかにすることを目的として、SLE症例に対するHCQ追加療法が末梢血中のS100レベルに影響を及ぼすか検証した。

対象とするSLE症例は、過去3ヶ月以内に治療強化を行っていない低疾患活動性の症例を対象とした。この低疾患活動性の定義は、SELENA-SLEDAIスコアが8点以下で臓器病変がなく、またループス腎炎が寛解維持されている症例とした。HCQ追加療法に対する疾患活動性の評価は、SELENA-SLEDAI、CLASI、血清補体価、抗dsDNA抗体価、白血球数、リンパ球数、血小板数を用いた。また、血清中のS100A8およびS100A9レベルの経時的な変化を、ELISAで測定した。対象は37例(男4例、女33例)、平均年齢40.7±13.7歳であり、37例中17例で寛解維持されているループス腎炎の既往を有していた。

腎病変の既往がある症例では、既往の無い症例と比較して、HCQ追加療法を開始する前の血清中のS100A8、S100A9レベルは有意に高値を示した。一方、皮膚病変の有無や、その他の免疫学的バイオマーカーと、血清S100レベルの間に有意な関連は認められなかった。血清S100A8およびS100A9レベルは、HCQ追加療法の開始3ヶ月後、6ヶ月後で有意に低下した。このS100レベルの低下量は、腎病変の既往がある症例で顕著であった。HCQ追加療法

の開始により、皮膚病変の活動性を示すCLASIスコアが改善した症例では、血清S100A8、S100A9レベルは有意に低下した。しかし、皮膚病変の改善がない症例ではS100レベルの低下が認められなかった。

今回の研究では、寛解維持されたループス腎炎患者で血清S100レベルが高値であることが新たに明らかとなった。この血清S100レベルは、疾患活動性に伴って低下することから、新たな疾患活動性指標になると考えられた。さらに、血清S100レベルは、HCQ治療効果の指標となることも明らかとなった。特に腎病変を有するSLE症例に対して、HCQ投与が疾患活動性を低下させる可能性を示唆した。

### 審査結果

令和2年8月7日に行われた学位論文審査会において、以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. SLEでS100A8、A9を発現している細胞はどの細胞か。SLEで特異的か。
2. S100の上昇の由来はどこか。
3. 白血球数の低下とS100濃度の低下について多変量解析をしたか。
4. 今回のSLEの評価でS100A12を解析していない理由は何か。
5. 基礎治療薬の違いでS100濃度に差があったか。
6. 評価スコアの中で、臨床的に目立つ改善効果はあったか。
7. S100が腎機能とタンパク尿に影響するか。
8. 未治療のループス腎炎でS100が高いか。既往でS100レベル高くなるのは腎への蓄積か。治療により腎生検でS100の発現が減る可能性は。
9. HCQ治療についてRCTやsingle armでの研究が日本で可能か。
10. SLEの病態について、pDCと好中球にフォーカスする時、S100がどの位置に含まれるのか。HCQの投与がS100レベルを下げる機序は何か。
11. S100自体のphysiologicalな役割と健常者での機能はあるか。
12. 生理的な状態でS100は産生されるならHCQ投与を行うと変化があるか。
13. S100は治療効果の指標になるか。また治療ターゲットとなりうるか。

本研究は、SLE患者においてHCQ投与が血清S100レベルの低下を誘導したことを初めて指摘した。結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、血清S100がSLEの新たなバイオマーカーと成り得ること、および血清S100がHCQ治療効果の指標となりうることを示した点で意義があり、学術的価値が高い。よって、本審査委員会では審査員全員一致して博士（医学）論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲載誌名	Lupus		第 28 巻、第 7 号
(公表予定) 掲載年月	2019 年 6月	出版社(等)名	SAGE journals

(備考) 要旨は、1、500字以内にまとめてください。