九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

CEACAM 1, 3, 5 and 6 -positive classical monocytes correlate with interstitial lung disease in early systemic sclerosis

横山, 佳奈

https://hdl.handle.net/2324/6787498

出版情報：九州大学, 2022, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：© 2022 Yokoyama, Mitoma, Kawano, Yamauchi, Wang, Ayano, Kimoto, Ono, Arinobu, Akashi, Horiuchi and Niiro. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY).

（別紙様式２）

氏　　名	横山　佳奈
論　文　名	CEACAM 1, 3, 5 and 6 -positive classical monocytes correlate with interstitial lung disease in early systemic sclerosis
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　中原　剛士 副　査　　九州大学　　教授　　園田　康平 副　査　　九州大学　　教授　　大賀　正一

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

全身性強皮症は血管障害、自己免疫異常、線維化によって特徴づけられる多臓器疾患である。間質性肺炎や肺高血圧症などの臓器病変を合併した場合、しばしば予後不良となる。また、強皮症患者の血清からは多様な自己抗体が検出されるが、免疫細胞が組織の炎症や線維化においてどのような役割を果たしているのかについては明らかになっていない。最近のマウスの研究において、carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule (CEACAM)陽性単球がブレオマイシン誘導肺線維症モデルの発症に関わっていることが報告された。そこで今回、申請者らは、ヒトCEACAM陽性古典的単球と全身性強皮症の関連について研究した。

末梢血のCEACAM陽性古典的単球の割合は健常人、関節リウマチ患者と比較し、強皮症患者で増加していた。特に発症早期の強皮症でこの傾向が見られた。臨床的パラメータとの関連を調べたところ、CEACAM陽性古典的単球の割合は、血沈値、血清IgG濃度、KL-6濃度と正の相関を認めた。また、%FVCと負の相関を認めた。免疫抑制剤による治療後、CEACAM陽性古典的単球の割合は低下を認めた。CEACAM1,3,5,6の各サブセットの発現割合を調べたところ、特にCEACAM6陽性単球が健常人、関節リウマチ患者と比較し、強皮症患者で上昇していた。強皮症患者の血清で健常人の単球を培養したところ、CEACAM6の発現が誘導された。CEACAM陽性単球は陰性単球と比較し、TNFαとIL-1βを多く産生し、遺伝子解析においてはNFκBシグナル経路の活性化を認めた。強皮症患者の皮膚組織の免疫染色を行ったところ、CEACAM6陽性単球の浸潤を認めた。

これらの結果より、発症早期の強皮症において、CEACAM陽性、特にCEACAM6陽性古典的単球が組織の炎症・線維化に関わっており、治療標的となる可能性がある。また、末梢血CEACAM陽性古典的単球の増加は強皮症間質性肺炎の進行を反映し、免疫抑制剤による早期治療介入の判断の指標になると考えられる。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。