（別紙様式第３号）

論　文　要　旨

論　文　題　目

Serum Levels of B-Cell Activating Factor of TNF Family (BAFF) as a Useful Indicator for the Activity of Graves' Disease

（TNF ファミリーに属するサイトカイン、B 細胞活性化因子(BAFF)の血中濃度はバセドウ病の活動性を反映する臨床マーカーとして有用である）

氏　名　野川澄人　印

論文要旨

【背景・目的】B細胞活性化因子（BAFF）と分化誘導リガンド（APRIL）はB細胞の生存と分化を制御するサイトカインである。これらのサイトカイン濃度の上昇はB細胞やT細胞の過剰な活性化、さらには自己免疫疾患の発症を引き起こすことが知られている。実際、様々な自己免疫疾患において、これらのサイトカインの血清濃度が上昇し、それが病勢を反映していることが報告されている。バセドウ病はBリンパ球から産生されたTリンパ球依存性抗体により甲状腺機能を亢進させる自己免疫疾患であるが、従来、BAFFやAPRIL血中濃度とバセドウ病の病勢との関連を検討した報告はない。このような背景を踏まえ、バセドウ病におけるBAFFとAPRILの病態生理的意義を明らかにするため、バセドウ病患者における血清BAFF及びAPRILの濃度を解析した。

【方法】新たに診断された23人のバセドウ病患者と20人の対照健常者を対象としてE

ＬＩＳＡ法にて血清ＢＡＦＦ及び血清ＡＰＲＩＬ濃度を測定した。またヘルパーＴ１及びＴ２細胞機能と関連し、自己免疫疾患の際に血中濃度が変動することが知られているサイトカイン、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－４、ＩＬ－１３においても同様に血清濃度を測定した。さらにバセドウ病患者における甲状腺機能パラメーターである遊離トリヨードサイロニン（Ｆｒｅｅ　Ｔ３）や遊離サイロキシン（Ｆｒｅｅ　Ｔ４）、抗ＴＳＨレセプター抗体（ＴＲＡｂ）と血清ＢＡＦＦ、ＡＰＲＩＬ濃度との関連性を検討した。

【結果】バセドウ病患者の血清ＢＡＦＦ濃度は正常人と比較し有意な高値を示した。（１３２９±４３５ｐｇ／ｍＬ　ｖｓ．　９８３±３０８ｐｇ／ｍＬ，　P＜０．０１）一方、血清ＡＰＲＩＬ濃度や血清ＩＦＮ－γ、ＩＬ－４、ＩＬ－１３濃度はいずれもバセドウ病患者で有意な上昇を示さなかった。血清ＢＡＦＦ濃度はＦｒｅｅ　Ｔ３やＦｒｅｅ　Ｔ４、

ＴＲＡｂの血中濃度とは有意な相関を示さなかったが、バセドウ病の病勢を反映する臨床指標として知られているＦｒｅｅ　Ｔ３／Ｆｒｅｅ　Ｔ４血中濃度比と有意な正相関を示した。（ｎ＝２３，　相関係数０．４８，P＝０．０３）

【結論】本研究は血清ＢＡＦＦ濃度とバセドウ病の病勢の相関性を検討した最初の研究であり、バセドウ病の病勢を評価し、予後予測や治療効果判定を行う上で血清ＢＡＦＦ濃度測定の臨床的有効性が示された。

平成23年 8月15日

(別紙様式第７号)

論　文　審　査　結　果　の　要　旨

報告番号	課程博 ＊ 第　号 論文博	氏名	砂川　澄人
論文審査委員	審査日	平成 23 年 8 月 15 日	
	主査教授	上里 博	印
	副査教授	松崎吾朗	印
	副査教授	田中勇悦	印

（論文題目）

Serum Levels of B-Cell Activating Factor of TNF Family (BAFF) as a Useful Indicator for the Activity of Graves' Disease
(TNF ファミリーに属するサイトカイン、B 細胞活性化因子(BAFF)の血中濃度はバセドウ病の活動性を反映する臨床マーカーとして有用である)

（論文審査結果の要旨）

上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準につき検討し、以下のような審査結果を得た。

１．　研究に至る背景と目的

TNF ファミリーであるＢ細胞活性化因子(BAFF)と増殖誘導リガンド(APRIL)はＢ細胞の生存と分化を制御するサイトカインである。これらの濃度上昇はＢ細胞やＴ細胞の過剰な活性化、さらには自己免疫疾患の発症を引き起こすことが示唆されている。実際、様々な自己免疫疾患において、これらのサイトカインの血清濃度が上昇し、それが病勢を反映することが報告されている。バセドウ病はＴリンパ球依存性にＢリンパ球から産生された抗体が甲状腺機能を亢進させる自己免疫疾患である。しかし、従来、BAFF や APRIL の血中濃度とバセドウ病の病勢との関連を検討した報告はない。このような背景を踏まえ、バセドウ病における BAFF と APRIL の病態生理的意義を明らかにする目的で、バセドウ病患者における血清 BAFF 及び APRIL の濃度と病態の関連性を解析した。

２．　研究内容

新たに診断された２３人のバセドウ病患者と２０人の対照健常者を対象として、ELISA 法にて血清 BAFF 及び血清 APRIL 濃度を測定した。また１型ヘルパーT(Th1)及び２型ヘルパーT(Th2)細胞機能と関連し、様々の自己免疫疾患の際に血中濃度が変動することが知られている三種類のサイトカイン、IFN-γ、IL-4、IL-13 についても同様に血清濃度を測定した。さらにバセドウ病患者における甲状腺機能パラメーターである遊離トリヨードサイロニン(Free T3)や遊離サイロキシン(Free T4)、抗 TSH レセプター抗体(TRAb)と血清 BAFF、APRIL 濃度との関連性を検討し、以下の新たな知見を得た。

(1)バセドウ病患者の血清 BAFF 濃度は正常人と比較し有意な高値を示した(1329 ± 435pg/mL vs. 983 ± 308pg/mL, $p<0.01$)。一方、血清 APRIL 濃度や血清 IFN-γ、IL-4、IL-13 濃度はいずれもバセドウ病患者と健常人との間で有意な差を認めず、血清 BAFF 濃度はバセドウ病患者において TNF ファミリーを含む様々のサイトカインとは異なり単独で上昇することが示された。
(2)血清 BAFF 濃度は Free T3 や Free T4、TRAb の血中濃度とはいずれも有意な相関を示さなかった。しかしバセドウ病の病勢を反映する臨床指標として知られている Free T3/Free T4 血中濃度比と有意な正相関を示した(n=23, 相関係数 0.48, $p=0.03$)。

3．　研究成果の意義と学術水準

本研究は血清 BAFF 濃度とバセドウ病の病勢の相関性を検討した初めての研究である。従来、バセドウ病の病勢を反映する指標として汎用されてきた Free T3/FreeT4 血中濃度比とは異なり、血清 BAFF 濃度は診断時の甲状腺機能亢進の程度に関係なく上昇する。これにより血清 BAFF 濃度はバセドウ病の予後予測や治療効果判定において臨床的に有用となる可能性が示された。以上より本研究成果は国際的に認められる水準にあるものと評価できる。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

備　考　1　用紙の規格は、Ａ４とし縦にして左横書きとすること。
　　2　要旨は800字～1200字以内にまとめること。
　　3　＊印は記入しないこと。