

氏名 松橋 美波  
授与した学位 博士  
専攻分野の名称 医学  
学位授与番号 博 甲第6680号  
学位授与の日付 2022年9月22日  
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻  
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 CD30-targeted therapy induces apoptosis of inflammatory cytokine-stimulated synovial fibroblasts and ameliorates collagen antibody-induced arthritis in mice  
(CD30 発現細胞をターゲットとした治療はサイトカイン刺激後の線維芽細胞のアポトーシスを誘導し、コラーゲン抗体誘導関節炎マウスの関節破壊を抑制する)

論文審査委員 教授 鶴殿平一郎 教授 木股敬裕 准教授 大野充昭

#### 学位論文内容の要旨

関節リウマチ (RA) 患者の血清および関節液中の可溶性 CD30 が有意に上昇することが報告されている。本研究では CD30 が RA の新規治療標的になり得るか検討を行った。滑膜組織に対し CD30 発現を免疫染色にて評価し、RA 滑膜で CD30 の高発現を認め、形質細胞、B 細胞、滑膜線維芽細胞での発現を認めた。In vitro では RA 患者から採取した線維芽細胞様滑膜細胞 (FLS) に対しサイトカイン刺激による CD 30 の変化を検討し、サイトカイン刺激による CD 30 発現量の増加を認めた。CD30 受容体を標的とした抗体薬物複合体であるブレンツキシマブベドチン (BV) を FLS に投与すると、サイトカイン刺激を行なった FLS ではアポトーシスが誘導され、CD30 発現を介し BV によりアポトーシスが誘導されたと考えられた。In vivo では RA モデルであるコラーゲン抗体誘導関節炎をマウスに惹起し、BV の治療効果を検討した。高濃度投与群では関節破壊が著明に抑制された。本研究の結果は、RA の滑膜では形質細胞や滑膜線維芽細胞に CD 30 が発現しており、BV 投与により CD30 発現細胞にアポトーシスが誘導され、RA による関節破壊を抑制する可能性があることを示唆している。

#### 論文審査結果の要旨

Brentuximab vedotin (BV)は、抗 CD30 抗体に monomethyl-auristatin E(MMAE)を結合した抗体医薬である。治療抵抗性のホジキンリンパ腫で CD30 を発現していれば BV が著効する。CD30 を介して細胞内に入りリソソーム酵素で切断後、MMAE が細胞質に遊離し微小管に結合して細胞死を起こす。

本研究では、BV の関節リウマチ (RA) における効果につき検討した。RA 滑膜では形質細胞、B 細胞、滑膜線維芽細胞細胞において CD30 の高発現が見られた。線維芽細胞様滑膜細胞にサイトカイン刺激を加え CD30 の高発現を誘導した際に、BV 処理によりアポトーシスを認めた。そこで抗コラーゲン抗体投与による関節炎誘発モデルマウスにおいて BV を投与したところ、著効を示し血清 IL-6 の低下、滑膜病理組織像の改善を認めた。

委員からは実験の詳細、局所免疫における影響等につき多数の質問がなされたが、論理的に解答がなされていた。

本研究は、既に臨床効果の報告がある RA に対する BV の効果をヒト検体及びマウスモデルを用いて解析し、CD30 の詳細な発現部位解析、治療効果を検討したものであり、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。