

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2273 号

Anti-AHNAK1 antibody is an immune biomarker for systemic lupus erythematosus

SLE のバイオマーカーである抗 AHNAK-1 抗体について

松下 靖志 (まつした やすし)

博士 (医学)

論文内容の要旨

AHNAK1 という蛋白質は免疫細胞の T 細胞において、T 細胞を活性化させるプロセスの一つであるカルシウムシグナル伝達に関与することが知られている。また一方、全身に様々な機能障害を起こす自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) の発症の原因に、T 細胞における異常なカルシウムシグナル伝達に関与していることが明らかになっている。本研究では、SLE と AHNAK1 との関係について明らかにすることを目的とした。AHNAK1 に対しての免疫反応性を調べるため、SLE を含めた膠原病 (SLE・多発性筋炎/皮膚筋炎・強皮症・シェーグレン症候群・混合性結合組織病・関節リウマチ) の患者と健常者の血清を使用し、酵素結合免疫吸着測定法を行った。その結果、抗 AHNAK1 抗体価は他と比較して SLE 患者血清で有意に高く検出された。また、抗 AHNAK1 抗体陽性の SLE 患者血清と抗 AHNAK1 モノクローナル抗体を用いて Hep-2 細胞の間接免疫蛍光分析を行い、抗原への反応性を調査した。SLE 患者血清の抗 AHNAK1 抗体はモノクローナル抗体と同様の細胞質染色パターンを示し、これにより患者血清の抗 AHNAK1 抗体はネイティブな AHNAK1 への反応性があり、かつその局在を示すことができた。さらに、リアルタイム PCR 法を用いて健常対照者と SLE 患者の末梢血単核細胞における AHNAK1 関連 mRNA 発現のレベルを評価した。その結果健常対照者と比較して、SLE 患者の末梢血単核球では AHNAK1 の発現が高まっていることが示唆された。臨床的な抗 AHNAK1 抗体陽性 SLE 患者と陰性患者のプロファイルの解析により、陽性患者では有意に SLE 発症年齢が若いことが確認された。これらのデータは、抗 AHNAK1 抗体が SLE 診断の有用なバイオマーカーであることを示唆している。さらに、SLE 患者の末梢血単核細胞における AHNAK1 発現の増強はカルシウムシグナル伝達の異常を引き起こすと推察され、SLE の発症に寄与する可能性が示唆された。