

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Epstein Barr virus infection and variants of Epstein Barr nuclear antigen 1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis
別タイトル	関節リウマチ滑膜組織における、Epstein Barr ウイルス感染症と Epstein Barr nuclear antigen 1 の変異
作成者（著者）	増岡, 正太郎
公開者	東邦大学
発行日	2019.03.13
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 61.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：亀田秀人 / タイトル：Epstein Barr virus infection and variants of Epstein Barr nuclear antigen 1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis / 著者：Shotaro Masuoka, Natsuko Kusunoki, Ryo Takamatsu, Hiroshi Takahashi, Kazuaki Tsuchiya, Shinichi Kawai, Toshihiro Nanki / 掲載誌：Plos One / 巻号・発行年等：13(12):e0208957, 2018
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第914号
学位記番号	甲第627号
学位授与年月日	2019.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD34304467">https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD34304467</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

増岡正太郎より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 627 号

学位申請者 : 増 岡 正 太 郎

学位審査論文 : Epstein-Barr virus infection and variants of Epstein-Barr nuclear antigen-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis

(関節リウマチ滑膜組織における、Epstein-Barr ウイルス感染症と Epstein-Barr nuclear antigen-1 の変異)

著 者 : Shotaro Masuoka, Natsuko Kusunoki, Ryo Takamatsu, Hiroshi Takahashi, Kazuaki Tsuchiya, Shinichi Kawai, Toshihiro Nanki

公 表 誌 : Plos One DOI:10.1371/journal.pone.0208957

論文内容の要旨 :

【背景】関節リウマチ (RA) は慢性的な多関節炎をきたす疾患であり、その病態形成には複数の遺伝因子や環境因子が関与すると考えられている。遺伝因子の代表的なものとして HLA-DRB1 shared epitope (SE) が挙げられる。感染症は環境因子の一つと考えられており、特に Epstein-Barr ウイルス (EBV) は旧来、RA との関連について多数の検討が行われてきたものの一つである。1978 年の、EBV 抗原に対する抗体が RA 血清においてコントロール群よりも多く認められたとする報告をはじめとして、1997 年以降には RA 関節組織において EBV DNA が多く検出されたとする、より直接的な関与を示唆する研究成果が複数報告されるようになった。より近年ではモデルマウスにおいて EBV 感染が関節炎を惹起したことが報告されるなど、RA と EBV の関連は現在でも注目を集めているテーマの一つである。また、EBV 遺伝子変異の病態形成に対する関与について、悪性腫瘍の分野ではいくつかの検討が行われており、EBV 一定の成果が報告されているが、RA 病態との関連についてはまだ検討されていない。今回、RA における EBV 感染、EBV 遺伝子変異と遺伝因子である SE との関係を明らかにするために研究を行った。【方法】当院整形外科において実施された膝関節手術中に、128 例の RA および 98 例の変形性関節症 (OA) 患者から滑膜組織を採取した。滑膜組織から DNA を抽出し、EBV nuclear antigen-1 (EBNA-1) 遺伝子の発現を nested PCR により解析した。また、EBNA-1 遺伝子陽性例の全例に対しヌクレオチドシーケンスを実施して塩基配列を決定し、遺伝子変異の頻度や部位を確認した。全ての検体で

HLA-DRB1 遺伝子型も確認した。【結果】RA 32.8%、OA 15.3%の滑膜組織 DNA 抽出液から EBNA-1 DNA が検出され、RA において有意に高率であった ( $p < 0.01$ )。一方で、EBNA-1 遺伝子変異の頻度は、RA と OA の間で有意差は認められなかった (RA : 17%、OA : 13%)。遺伝子変異を認めた部位についても、明らかな差は認められなかった。SE を有する割合は、RA 70.3%、OA 44.9%であり、既報と同様に RA において有意に高率であった ( $p < 0.001$ )。RA の SE 陽性例と陰性例で、EBV DNA 陽性率に有意差はなかった (SE 陽性 34.4%、陰性 28.9%)。EBNA-1 遺伝子変異を認める頻度も、SE 陽性と陰性で差は認められなかった (SE 陽性 12.9%、陰性 27.3%)。【考察】RA において EBNA-1 遺伝子をより高率に認めたことは、EBV 感染が RA における慢性的な関節炎の形成に寄与していること示唆すると考えられる。一方で、EBNA-1 遺伝子変異の頻度は低く、かつ RA と OA の間に有意差はなく、EBNA-1 遺伝子変異が RA のリスク因子であるという明らかな根拠は示すことはできなかった。SE は RA 病態形成における、ある程度確立された遺伝因子の一つと目されているが、SE 陽性と陰性の RA において EBV 遺伝子陽性率と遺伝子変異の陽性率に差は認められなかった。したがって、SE および EBV 感染は独立したリスク因子である可能性が考えられた。【結論】EBV 感染は RA 発症の環境因子である可能性が示唆されたが、EBNA-1 遺伝子変異はその発症に寄与しない可能性が考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 627 号	氏 名	増 岡 正 太 郎
学位審査担当者	主 査	亀 田 秀 人
	副 査	近 藤 元 就
	副 査	石 井 良 和
	副 査	中 川 晃 一
	副 査	舘 田 一 博

学位審査論文の審査結果の要旨 :

関節リウマチ (RA) は持続性・骨破壊性の多関節炎に特徴づけられる代表的な膠原病の一疾患であり、その病態形成には HLA-DRB1 shared epitope (SE) などの遺伝要因や喫煙・歯周病菌などの環境要因が関与すると考えられている。Epstein-Barr ウイルス (EBV) は CD21 を介した B 細胞をはじめとして他の血球系・非血球系細胞にも感染し、細胞機能に変化を生じることが知られている。今回、申請者らは RA における EBV 感染、EBV 遺伝子変異と遺伝要因である SE との関係を明らかにするために本研究を行った。当院整形外科において実施された膝関節手術中に、128 例の RA および 98 例の変形性関節症 (OA) 患者から滑膜組織を採取し、DNA を抽出、EBV nuclear antigen-1 (EBNA-1) 遺伝子の発現解析、陽性例における遺伝子変異の頻度や部位の確認、HLA-DRB1 遺伝子型の確認を行った。滑膜組織における EBNA-1 の DNA 検出は OA に比較して RA で有意に高率であったが、EBNA-1 遺伝子変異の頻度や部位に RA と OA で差は認めなかった。SE を有する割合は既報と同様に RA で有意に高率であったが、RA の SE 陽性例と陰性例で、EBV DNA 陽性率や EBNA-1 遺伝子変異を認める頻度に差はなかった。したがって、EBV 感染は SE とは独立した RA の発症要因である可能性が考えられた。

学位審査においては、患者からの同意取得の方法、患者臨床情報の有無、EBV の感染メカニズム、滑膜組織と末梢血の EBV 陽性の頻度、滑膜組織像と EBV 陽性との関連性、メトトレキサートをはじめとした治療の影響、OA 以外のコントロールの必要性、今後の研究の展望などについて多角的に活発な質問が出された。申請者はそれらの質問に対して丁寧に回答した。

本研究は、日本の RA 診療において EBV の再活性化とリンパ増殖性疾患が特にアンカードラッグであるメトトレキサート治療中において問題となっている現状で、RA の滑膜炎と EBV 感染に改めて着目した意義ある研究であり、学位授与に十分に値すると審査委員全員が判断した。