

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 甲 第 号	氏名	菊 池 潤
論文審査担当者	主査 内科学 竹内 勤		
内科学 金井 隆典		皮膚科学 天谷 雅行	
微生物学・免疫学 吉村 昭彦			
学力確認担当者 :		審査委員長: 金井 隆典	
		試問日: 平成27年 6月17日	

(論文審査の要旨)

論文題名 : Peripheral blood CD4⁺CD25⁺CD127^{low} regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: increase in regulatory T cells correlates with clinical response
 (関節リウマチ患者における末梢血CD4⁺CD25⁺CD127^{low}制御性T細胞はトシリズマブ投与により増加し、治療反応性と関連する)

本研究では、関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) 患者に対して、抗IL-6受容体抗体トシリズマブ (tocilizumab: TCZ) 投与後1年間の末梢血单核球サブセットの推移と臨床効果との関連を検討した。制御性T細胞 (regulatory T cells: Treg) は有意に増加し、memory B細胞、CD16⁺单球、活性化单球の割合が有意に減少し、特にTregは臨床的寛解を認めた群で増加率が高く、TCZの臨床効果に強く関連していることが明らかにされた。

審査では、まずTreg増加が長期の寛解維持に関連するかについて問われた。寛解後TCZを中止した場合や再燃を含めた長期的解析の必要性があり、既報にもないため今後の検討課題であると回答された。活動性が改善したためにTreg割合が上昇し健常状態に戻った可能性を問われた。TCZ投与前のTreg割合は健常人より低値で、TCZ投与後に近づく傾向がある一方で、MTX投与例では臨床的寛解となってもTregが増加しなかったことから、活動性との関連は少ないと考えられると回答された。次に、Tregの絶対数での検討を問われた。リンパ球数全体が減少するため、Tregの絶対数はほとんど変化しないと回答された。エフェクターT細胞 (effector T cells: Teff) 数が低下していればTregは無関係である可能性を問われた。Teffの割合の減少と臨床効果の相関は弱く、Teff絶対数と疾患活動性の関連も弱いことが想定されると回答された。薬剤の特異性を議論する時にTNF阻害薬を対照とした場合を問われた。既報では報告によって結果が異なること、またアバタセプトを対照とした実験では、活動性低下とともにTregが低下しTeffも低下するが、それらは臨床効果との相関を認めず、むしろ血中IL-6が相関したと回答された。マウスでの関連報告と、後にTregを除去した報告の有無につき問われた。関節炎モデルマウスにおいてもTCZ投与後Tregが増加する報告があり、Tregを除去した報告は検索した限りないが、逆にTregを移入して炎症環境下ではTeffに分化転換した報告があると回答された。細胞の凍結融解の影響について問われた。約20%の死細胞の影響があり、保存期間の違いによるバイアスは除去しきれないと回答された。最後に、HLA-DR陽性Tregは腸管では炎症鎮静時は休止状態となるが、逆に増加している理由を問われた。HLA-DR陽性は機能亢進を示すと考えられるが、腸管との違いとその機序については注目される点で、今後の課題であると回答された。

以上、本研究はいくつかの検討すべき課題を残すが、RAの病態を生物学的製剤投与後のヒトで評価し、TregがTCZの有効性と関連する可能性を明らかにした点で有意義な研究であると評価された。