

# 主 論 文 要 旨

| 報告番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ① 乙 第 号 | 氏 名 | 菊 池 潤 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----|-------|
| <p>主 論 文 題 名</p> <p>Peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup> regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: increase in regulatory T cells correlates with clinical response<br/>(関節リウマチ患者における末梢血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>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)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |     |       |
| <p>(内容の要旨)</p> <p>関節リウマチ (RA) 病態では、種々の免疫細胞が関与している。抗インターロイキン (IL) -6受容体抗体であるトシリズマブ (TCZ) はRAに有効な生物学的製剤である。IL-6はヘルパーT (Th) 細胞、制御性T細胞 (Treg)、B細胞分化に作用することが知られているが、RA患者生体内で抗IL-6受容体制御がどの末梢血細胞に影響し臨床効果を得ているかは不明である。本研究の目的は、TCZ投与によるRA患者末梢血細胞の動態を解析し、臨床効果との関連の有無を明らかにすることである。</p> <p>当院通院中で生物学的製剤使用歴のないRA患者で、2010年3月から2012年4月にTCZを新たに開始し、研究参加に同意が得られた39例を対象とした。TCZ投与直前、投与後24週、52週の末梢血単核球を採取し、種々の蛍光色素ラベル抗体で染色し、フローサイトメトリーで解析した。Th細胞、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>制御性T細胞 (Treg)、B細胞、NK細胞、単球それぞれの亜分画、活性化および共刺激分子の発現を評価した。</p> <p>投与前の平均年齢54.8歳、89.7%が女性、平均罹病期間は4.7年、疾患活動性指標 Clinical Disease Activity Index (CDAI) は19.6、30.8%が平均8mg/週のメトトレキサート内服、25.6%が平均5.1mg/日のグルココルチコイド内服を併用していた。全例52週間のTCZ投与を完遂し、平均CDAIは投与後52週で5.2に有意に低下した。</p> <p>CD4<sup>+</sup>T細胞中のTreg、Treg中のHLA-DR<sup>+</sup>Treg、CD14<sup>+</sup>単球中のCD16<sup>-</sup>CD14<sup>+</sup>単球の割合はTCZ投与52週で有意に増加した。一方、HLA-DR<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞、memory B細胞、HLA-DR<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>単球およびCD16<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>単球の割合は有意に減少した。</p> <p>その中でも、CD4<sup>+</sup>T細胞中のTregの割合の変化とCDAIの変化は有意な逆相関関係を認めた (<math>\rho = -0.35</math>, <math>P = 0.03</math>)。さらに、臨床的寛解基準を満たした症例はその他の症例よりも有意にTregの割合が増加しており、52週でのTregの割合は高値であった。</p> <p>本研究では、TCZ投与後の種々の末梢血細胞分画と継時的効果の関連を示し、特にTregが増加し、臨床効果との関連を見出した。過去の報告においてIL-6はTregにおける特異的転写因子であるFoxP3の発現を阻害することが示されており、RA患者末梢血中でのIL-6受容体阻害によるTregおよびHLA-DR<sup>+</sup>活性化Treg増加の機序を説明する。さらに、メトトレキサート単剤投与後に臨床指標が同様に改善したRA12例の52週後のTregは有意な変化を認めず、TCZ投与後のTreg増加はTCZ特異的な現象であることが支持された。</p> |         |     |       |