

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	室 田 敦 子
論文審査担当者	主 査	内科学	竹 内 勤	
臨床検査医学	村 田	満	微生物学・免疫学	本 田 賢 也
先端医科学	河 上	裕		
学力確認担当者：			審査委員長：村田 満	
			試問日：平成28年 2月 4日	
<p>( 論 文 審 査 の 要 旨 )</p> <p>論文題名：Serum proteomic analysis identifies interleukin 16 as a biomarker for clinical response during early treatment of rheumatoid arthritis  (血清プロテオミクスにより抽出されたインターロイキン16は関節リウマチの早期の治療反応性を反映するバイオマーカーである)</p> <p>本研究では、関節リウマチ (Rheumatoid arthritis:RA) において、滑膜炎の関連分子として血清中のIL-16を網羅的プロテオミクス解析で同定した。血清IL-16はMMP-3、CRP、ESRよりもメトトレキサート/生物学的製剤で、早期の治療反応性評価に有用なバイオマーカーである可能性が示された。</p> <p>審査では、健常人 (HC) と治療後のRAの血清IL-16濃度について問われた。HCでは10～100 pg/ml 検出され、RAの治療後では120 pg/ml に低下したが正常化に至らないと回答された。HCとRAの血清濃度のカットオフ値設定は可能か問われた。ROC曲線では、両者を識別するカットオフ値は設定できないと回答された。HCの血中IL-16産生源を問われた。IL-16は種々の細胞に恒常的に発現しアポトーシス等での血中への遊離を想定すると回答された。変形性関節症とRAの滑液の比較でその差が明確な理由を問われた。RAのIL-16の主な産生源が滑膜細胞である傍証と回答された。トシリズマブ・アバタセプトに比し、インフリキシマブでは、MMP-3は同様に低下したのに対し、IL-16は低下しない理由を問われた。MMP-3はTNF<math>\alpha</math>・IL-1<math>\beta</math>の下流に、IL-16はT細胞に作用しており、治療標的が異なる事が原因と考えin vitroで個々の標的を抑制した場合のIL-16とMMP-3の挙動を検証する必要があると回答された。滑膜線維芽細胞以外からのIL-16産生の報告がありその同定を進めたいと回答された。IL-16のRAにおける病態的意義を問われた。病態形成を担うと考え、向炎症/抗炎症の逆説的な機能の報告があり、マウスモデルで抗IL-16抗体の効果を確かめたいと回答された。SOMAscanのMMP-3との相関分子でGlucose-6-phosphate isomeraseが抽出され研究対象になるか問われた。RAの血清・滑膜で上昇の報告があり興味深い分子であると回答された。HC比較で上昇した33分子を、シェーグレン症候群比較で19分子に絞った意味を問われた。RA以外の自己免疫疾患で同傾向の分子を除外する必要があったと回答された。HC同士を比較して濃度に差が付く分子が検出されるというプロテオミクスの問題点はSOMAscanで認められるか問われた。別コホートで治療前後のRA血清を同様に測定し、HC比較で類似の分子の上昇を認め再現性が得られたと回答された。RAにおけるバイオマーカーの課題を問われた。病態を反映する活動性マーカーが必要であり滑膜炎の関連分子の検討を進めたと回答された。治療の個別化において、標的関連バイオマーカーが必要と回答された。</p> <p>以上、本研究はいくつかの検討すべき課題を残すが、RAにおいて血清IL-16濃度が治療反応性を反映する可能性を示した点で有意義な研究であると評価された。</p>				