

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	室 田 敦 子
主 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)				
(内容の要旨) 関節リウマチ (rheumatoid arthritis:RA) は、滑膜炎や関節破壊を引き起こす慢性炎症性疾患である。近年、メトトレキサート (methotrexate:MTX) や生物学的製剤により、中等度から高疾患活動性患者の滑膜炎や関節破壊を抑制する事が可能になった。発症早期のRA患者の滑膜組織では炎症性サイトカインを含む多くのタンパク質の異常が認められ、病態への寄与や、診断、関節破壊予測に有用な分子の研究が盛んに行われている。RAにおいて、マトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase:MMP) -3は滑膜から主に産生され、滑膜炎や関節破壊予測の血清バイオマーカーとなる可能性が報告されている。しかし、ステロイド製剤、年齢や性別に血清濃度が影響を受ける点や、早期の治療反応性と変動が関連しない点が弱点として挙げられる。 そこで、未治療RA患者において、網羅的プロテオミクス解析によりMMP-3と統計学的に関連するタンパク質を抽出し、治療反応性を反映する新規バイオマーカーを見出す事を目的とした。 まず、RA28例と、原発性シェーグレン症候群 (primary Sjogren syndrome:pSS) 30例、健常対象 (healthy control:HC) 30例を対象とし、血清プロテオミクスにより、1,128血清タンパク質を網羅的に解析した。本結果からHC、pSSと比較し、RAで有意に上昇 ($p<0.01$) を認めたタンパク質のうち、MMP-3と最も正相関を示すタンパク質としてインターロイキン (interleukine:IL) -16を抽出した ($p=0.51, p<0.01$)。 次に、RAの早期治療反応性と血清IL-16の関連を明らかにするために、MTX未治療RA患者28例、MTX-効果不十分例 (inadequate response:IR) で生物学的製剤初回導入RA患者 (トシリズマブ (tocilizumab:TCZ) 7例、アバタセプト (abatacept:ABT) 11例、インフリキシマブ22例を検討対象とし、治療前と治療後12週での血清IL-16濃度と臨床情報との関連を検討した。 IL-16濃度はMTX未治療群、MTX-IR群ともに治療前に比較して治療後で低下した。治療反応性との関連では、IL-16濃度変化は疾患活動性指標の変化、特にCDAI (clinical disease activity index) においてTCZ・ABT両治療群で有意に相関関係を認めた ($\rho=0.76, p<0.01$)。一方、MMP-3、CRP、ESRの変化とCDAIの変化との相関関係はなかった。 以上より、IL-16はMMP-3、CRP、ESRよりもMTX未治療 RA患者並びにMTX-IR RA患者において治療早期の反応性評価に有用な血清バイオマーカーである可能性が示された。				