

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	仁 科 直
論文審査担当者	主 査	内科学	竹 内 勤	
	臨床検査医学	村 田 満	内科学	別 役 智 子
	微生物学・免疫学	小 安 重 夫		
学力確認担当者：			審査委員長：村田 満	
			試問日：平成28年 3月30日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Reduction of plasma IL-6 but not TNF- α by methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a potential biomarker for radiographic progression (早期関節リウマチ患者においてメトトレキサートは血漿TNF- α ではなくIL-6を低下させる：関節破壊進行に対する潜在的なバイオマーカー)				
<p>本研究では早期関節リウマチ (RA: rheumatoid arthritis) 患者において、メトトレキサート (MTX: methotrexate) 治療前後の血漿中の腫瘍壊死因子 (TNF-α: tumor necrosis factor-alpha) とインターロイキン-6 (IL-6: interleukin-6) を測定し、臨床的なパラメータとの関係を解析した。MTX治療により、IL-6は有意に低下したが、TNF-αは低下しなかった。治療後のIL-6低下は関節破壊スコアと逆相関することから関節破壊進行に対するバイオマーカーとして有用である事が示された。</p> <p>審査では、まずMTXの作用機序が問われた。既報では細胞増殖抑制よりはアデノシン産生を介する種々のサイトカイン産生抑制機序が想定されており、今回の結果と合わせてIL-6の産生抑制の可能性があると回答された。次に治療前のIL-6が有効性予測にならなかった理由が問われた。臨床では疾患活動性が高くてもMTXが著効する例があることから、IL-6の治療前の値と治療後の低下率には関連がないためと回答された。さらに研究デザインとして、治療効果の評価が1年後である理由が問われた。研究計画が倫理的配慮から治療前と治療開始1年後の2ポイントであったため、これに従った結果であると回答された。さらに無効例との比較というデザインはどうか、という指摘があった。MTXの治療効果を3~6ヶ月程度で評価し、同時に血漿も採取する事が出来れば可能である。今回は行えていないが、今後新たな臨床研究として行ってみたいと回答された。またステロイド内服はサイトカインに少なからず影響を与えるはずだが、母集団に含まれて構わないかと問われた。多くがプレドニゾン5mg/day以下であったことからステロイドの影響は限定的である、と回答された。次に、保存血漿を用いた本研究は、適切な検体バンキングが行われて初めて可能となったと評価された。その一方で、血清の保存ではなかった理由を問われ、ELISA測定キットの取り扱い上の推奨によるものと回答された。また、血漿の凍結・融解の操作を繰り返すことは、しばしば行われることだが、測定対象物質に対する影響があり、失活のマーカーを同時に調べるなどの工夫をすることも今後検討したらどうかと助言された。</p> <p>以上、本研究はいくつかの検討すべき課題を残すものの、早期RAにおいてMTXを使用した際に血液中IL-6測定が臨床的に有用であることを示した点で有意義な研究であると評価された。</p>				