

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	齋藤 俊太郎
論文審査担当者	主 査	内科学	竹 内 勤	
	皮膚科学	天 谷 雅 行	先端医科学	河 上 裕
	微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦		
学力確認担当者：			審査委員長：天谷 雅行	
			試問日：平成29年12月28日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：A new bioassay for measuring the strength of IL-6/STAT3 signal inhibition by tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (トシリズマブ使用中の関節リウマチ患者におけるIL-6/STAT3シグナル強度検出系の確立)				
<p>Tocilizumab (TCZ) は、関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis:RA) 患者に対し高い有効性を示す生物学的製剤で、IL-6受容体と結合しIL-6シグナル伝達を阻害する。RA患者における血清および関節内IL-6濃度には個人差があり、TCZの投与間隔は症例ごとに短縮・延長などの調整が有効である可能性が示唆されている。本研究では、TCZ投与間隔の個別化には、TCZによるIL-6シグナル阻害強度を検出する検査が有用であると考え、TCZ投与下の全血サンプルを用いてIL-6刺激後のCD4⁺T細胞中のリン酸化STAT3 (phosphorylated STAT3:pSTAT3) 検出系を確立し臨床検体での検討を行った。</p> <p>審査では、まずIL-6シグナル阻害に最も影響した要素について問われた。血清IL-6や可溶性IL-6受容体、細胞表面受容体量などの要素について検討したが、シグナル阻害に最も影響した要素は血清TCZ濃度であったと回答された。また全血検体を洗浄しTCZ除去後にIL-6刺激を行うと感受性が回復したことを確認し、TCZ投与によってCD4⁺T細胞のIL-6感受性が低下した可能性は低いと回答された。CD4⁺T細胞以外のリンパ球サブセットでどのような反応が得られたかについて問われた。CD4⁺T細胞以外のサブセットではpSTAT3の陽性頻度が低く、最も高感度にpSTAT3を検出できたのはCD4⁺T細胞であったと回答された。関節液の細胞のシグナル強度について問われた。関節液の細胞では全血サンプルと同じプロトコルでの定量的なpSTAT3検出は困難であったと回答された。未治療RA患者に対するTCZの適応判定に本検出系が有用かどうか問われた。IL-6阻害治療後にpSTAT3が陰性でも活動性が低下しなければ、IL-6阻害以外の治療法に変えるべきと判定可能と考えるが、事前検討では未治療の段階ではpSTAT3反応性とIL-6阻害治療への反応性に関連が見出せなかったと回答された。本検出系をIL-6シグナルに対するRA患者の個体差の評価法として用いる可能性について問われた。予備検討では個体差は小さく、今後の検討課題であると回答された。血清TCZ濃度とpSTAT3は逆相関関係を示しており、血中TCZ濃度測定と本検出系の臨床的意義の差異について問われた。TCZ濃度の検出限界は1µg/mlであるが、本検出系はTCZ濃度が1µg/ml未満の場合にもシグナル阻害の差異を示すことが可能であったことから、TCZが低濃度域となる投与間隔延長の際に、特に本検出系が有用性を発揮すると考えると回答された。</p> <p>以上、本研究によってIL-6/pSTAT3シグナルの高感度検出系が確立され、今後の検討課題を残しているものの、この検査が適切なTCZ投与間隔設定に役立つ可能性があり有意義な研究であると評価された。</p>				