

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	齋藤 俊太郎
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>【背景・目的】IL-6受容体拮抗薬であるTocilizumab (TCZ) は、関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis:RA) 患者に対し通常4週間隔で投与されることで高い有効性を示すことが知られている。一方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ることから、TCZの投与間隔は調整することが可能と考えられ、著者らはTCZ投与間隔の短縮あるいは延長の臨床的有用性を報告している (The Journal of Rheumatology 2017;44:5)。各RA患者においてどの程度のIL-6シグナル阻害が必要なのかを検討することが重要であると考えられるが、TCZによるIL-6シグナルの阻害強度の検出系は確立されていない。本研究ではTCZ投与後のIL-6シグナル阻害強度の評価が可能な検出系を確立し、投与間隔調整によって得られるシグナル阻害強度を評価することを目的とした。</p> <p>【方法】全血検体をIL-6刺激後 (0,0.1,1,10,100 ng/ml)、CD4+T cellにおけるリン酸化STAT3 (pSTAT3) 陽性率をフローサイトメトリーで検出する評価系を用い、TCZを3週 (n=10)、4週 (n=10)、5週 (n=10) で投与中に低疾患活動性を達成しているRA患者 (TCZ群) と、コントロール群 (n=10) において、各群のpSTAT3+/CD4+T cell (%) を計測した。</p> <p>【結果】pSTAT3+/CD4+T cell (%) はIL-6刺激濃度に比例して増加した。TCZ投与群ではコントロール群よりも有意にpSTAT3陽性率が低下し (p<0.001)、TCZ投与間隔が短いほどpSTAT3+/CD4+T cell (%) が低値であり、IL-6シグナル阻害が強いことが示唆された (IL-6=10,100ng/mlで刺激時の各群間p<0.001)。pSTAT3+/CD4+T cell (%) は血清TCZ濃度と有意な負相関を示した (Rho=-0.94, p<0.001) が、血清TCZ濃度はTCZの4週間隔投与群と5週間隔投与群において有意差がなく、血清TCZの低濃度域において差を示したpSTAT3+/CD4+T cell (%) の方がより高感度な指標であると考えられた。</p> <p>【結論】TCZ投与下でのIL-6/pSTAT3シグナル阻害強度の高感度検出系を確立し、TCZ投与間隔によって同シグナルの抑制の程度が有意に異なることを示した。本研究結果より、関節リウマチの病勢コントロールに必要なIL-6シグナル阻害強度に個人差があることも間接的に示された。本検出系は、TCZ投与前のIL-6濃度などと組み合わせて使用することで、各RA患者における適切なTCZ投与間隔の設定に役立つ可能性があると考えられた。</p>				