

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	泉 啓 介
論文審査担当者	主 査	内科学	竹 内 勤	
衛生学公衆衛生学	武 林 亨		整形外科学	松 本 守 雄
微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦			
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	武 林 亨
			試問日	平成 2 8 年 2 月 1 日
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名 : Baseline Serum Osteopontin Levels Predict the Clinical Effectiveness of Tocilizumab but Not Infliximab in Biologic-Naïve Patients with Rheumatoid Arthritis: A Single-Center Prospective Study at 1 Year (the Keio First-Bio Cohort Study) (生物学的製剤未使用の関節リウマチ患者においてベースラインの血清オステオポンチン濃度はインフリキシマブではなくトシリズマブの臨床的効果を予測する : 1年時点での単施設前向き試験 (慶應ファーストバイオコホート試験))				
<p>本研究では、生物学的製剤未使用の関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) 患者において、ベースラインの血清オステオポンチン (osteopontin, OPN) 低値が、抗TNF-α抗体インフリキシマブ (infliximab, IFX) ではなく、抗IL-6受容体抗体トシリズマブ (tocilizumab, TCZ) 投与1年後の臨床的寛解を予測することが明らかにされた。</p> <p>審査では、まずTCZではOPN値が予測因子になるのに対してIFXではそうならない理由が問われた。RAのサイトカインネットワークにおいてTNF-αがOPNの上流にあり、OPNの下流にIL-6が位置することが推察されており、また、本研究でもベースラインの血清中のOPN濃度はIL-6濃度とは正の相関を示すが、TNF-α濃度とは相関せず、そのためIL-6阻害薬のTCZではOPN低値が臨床的寛解の予測因子となる可能性があるかと回答された。次に、MTX使用の有無による結果への影響が問われたが、TCZ群の中でMTX併用の有無で層別したどちらの群でもOPN値のTCZ効果予測能は確認されたと回答された。この点について、MTX投与によってOPN値が増加する傾向にあり、OPN値とIFXとの相関が見られなかった原因の1つである可能性があるため更なる検討が必要であることが指摘された。さらに、OPNがIL-6を誘導するメカニズムが尋ねられた。OPN欠損の関節炎モデルマウスでは、TNF-αレベル非依存的に関節内の血管新生が抑制され関節炎が抑制されると報告されており、血管内皮細胞が関与する可能性が考えられる。またOPNが単球からのIL-6産生を促進させるとも報告されていると回答された。次にサンプルサイズの設定について質問された。1剤目の生物学的製剤としてTCZもしくはIFXを用いた症例を連続的にコホートに登録していき、統計解析に耐えうる症例数が確保されたところで解析を行ったと回答された。IFXとTCZの選択の根拠について尋ねられた。無作為化は行っておらず、外来主治医の判断で振り分けられたと回答された。骨基質蛋白質でもあるOPNと骨破壊との関連が認められたかが尋ねられた。本研究では、関節破壊の定量的指標のシャープスコアと、OPNの関連は認められなかったと回答された。ベースラインのHAQが有効性予測因子にならなかった理由が問われたが、症例数の問題やベースの疾患活動性・HAQが比較的良い集団であったことに起因する可能性があるかと回答された。異なる患者背景の2群を比較しているが、バイアスを避けるための工夫について問われた。ベースの疾患活動性など、RA予後因子として報告されている因子で調整を行い解析しても本研究の結果に変わりはないかと回答された。IFX群では何も予測因子が抽出されなかった理由が問われたが、症例数を増やせば得られる可能性があるかと回答された。</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OPN濃度がTCZの有効性を予測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>				