

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	吉川 卓宏
論文担当者	主 査 橘 俊哉
	副 査 黒田悦史
	副 査 石戸 聡
学位論文名	Association of Baseline Serum Soluble Tumour Necrosis Factor Receptor
	Levels with the Response of Rheumatoid Arthritis to Janus Kinase
	Inhibitor Therapy (関節リウマチ治療におけるヤヌスキナーゼ阻害薬の有効
	性と治療開始時の血清中可溶性 Tumour Necrosis Factor 受容体値との関連について)
関節リウマチ(RA)は、生物学的製剤およびヤヌスキナーゼ阻害剤(JAKinib)の出現により寛解達成が可能となってきた。しかしながら、これら治療薬の反応性は全症例が等しく奏功するわけではない。現在のところ、JAKinib の治療反応性を予測する有用なバイオマーカーは報告されていない。そこで学位申請者等は、腫瘍壊死因子(TNF) α およびインターロイキン 6(IL-6)シグナルに関連するサイトカインで、JAKinib 治療による RA の臨床的寛解(CR)を予測できるかどうかを Simplified Disease Activity Index (SDAI) を用いて検討した。2013 年 7 月 1 日から 2021 年 7 月 31 日までの間で当科治療中の Methotrexate を含む抗リウマチ薬による治療で治療抵抗性であった RA 症例で JAKinib を使用した 125 例を対象とした。治療後 6 ヶ月までにデータ欠損のあった、もしくは保存血清の無かった 36 例を除外し 89 例を登録し、その臨床データを後ろ向きに収集した。CR は、JAKinib 投与 6 ヶ月後の SDAI ≤ 3.3 と定義した。89 例の血清検体を用いて、IL-6、可溶性 IL-6 受容体 (sIL-6R)、可溶性 gp130 (sgp130)、可溶性 TNF 受容体 (sTNFR-I および sTNFR-II) を測定した。CR 群と非 CR 群に分け、両群の患者背景、治療内容、治療前血清 IL-6/sIL-6R/sbp130、および sTNFR-I/II を比較した。CR に対する単変量・多変量解析を行い、CR と関連する因子について検索した。CR 群と非 CR 群でベースラインの臨床パラメータに有意差はなかった。血清中の sTNFR-I と sTNFR-II の値は CR 群で有意に低かった。単変量および多変量ロジスティック回帰分析の結果、ベースラインの log sTNFR-II 値 (OR : 0.002 ; p=0.034) が CR の予測因子であることが示された。治療前 sTNFR-I/II が低い症例は、JAKinib の RA に対する治療効果が高い結果であった。JAKinib は IL-6 系のシグナルを阻害する作用があり、直接的には TNF 系シグナルには関与しないため、IL-6 系サイトカインが JAKinib の有効性に関わるのではないかと予測していたが、治療前 IL-6 系サイトカイン (IL-6/sIL-6R/sgp130) は統計学的に有意差を認めなかった。血清 sTNFR-I/II が高い RA 症例は関節滑膜の組織は骨髄系組織に富み、IL-6 シグナルを抑制する JAKinib の有効性が十分では無かった可能性が考えられた。RA 症例に JAKinib を使用する際には、血清 sTNFR-I/II は治療後の有効性を予測するのに有用であることが示唆された。以上は有意義な知見であり、学位授与に値すると判断した。	