







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  
	副 査  
	副 査  
学位論文名	Association of Baseline Serum Soluble Tumor 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受容体値との関連について) Tumour Necrosis Factor
<p>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ヵ月後のSDAI\leq3.3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髓系組織に富み、IL-6シグナルを抑制するJAKinibの有効性が十分ではな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。</p>	