

[279]

氏 名 (本籍)	すぎ はら まこ と 杉 原 誠 人 (東 京 都)		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	博 甲 第 5093 号		
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	Effects of Infliximab Therapy on Gene Expression Levels of Tumor Necrosis Factor α, Tristetraprolin, T Cell Intracellular Antigen 1, and Hu Antigen R in Patients With Rheumatoid Arthritis (関節リウマチ患者における Tumor Necrosis Factor α , Tristetraprolin, T Cell Intracellular Antigen 1 および Hu Antigen R の遺伝子発現に対する Infliximab の効果)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	落 合 直 之
副 査	筑波大学准教授	博士 (医学)	渋谷 和 子
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	石 井 一 弘
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	鈴 木 英 雄

論 文 の 内 容 の 要 旨

目的：

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) 患者では抗 Tumor Necrosis Factor (TNF) α 製剤が高い有効性を示す。炎症性サイトカインである TNF α の産生メカニズムの解明が、関節リウマチの発症・病態の解明、新規治療の開発につながる可能性がある。また TNF α の転写後制御因子の個人差が抗 TNF α 療法の有効性の差につながる可能性も考えられる。TNF α の mRNA 3' 非翻訳領域に、アデニン、ウラシルを多く含む AU-rich element (ARE) と呼ばれる領域が存在し ARE binding proteins (ABP) には Tristetraprolin (TTP), T cell intracellular antigen 1 (TIA-1) および Hu antigen R (HuR) がある。TTP は TNF α の脱アデニル化、分解を促進し、TIA-1 は翻訳を抑制する。一方で HuR は TNF α mRNA を安定化させ、TNF α 産生を増加させる方向に働くと考えられている。

本研究では、RA 患者における TNF α 産生や病勢をコントロールする機構を、post transcriptional level から検討することを目的とした。また、ABP の遺伝子発現が、infiximab 療法の有効性予測因子となりうるかを検証した。

対象と方法：

1987 年アメリカリウマチ学会の診断基準を満たす RA 患者 38 名と健常人 20 名を対象とした。RA 患者の infiximab 治療前、治療 2 週、54 週後の末梢血単核球細胞 (peripheral blood mononuclear cells: PBMC)、健常人の PBMC を採取した。PBMC から mRNA を抽出し、cDNA を合成し、定量 PCR にて TNF α , TTP, TIA-1 および HuR の遺伝子発現を測定した。RA 患者の infiximab の治療効果をアメリカリウマチ学会改善基準 (ACR core set) を用いて評価した。

結果：

(1) Infliximab 投与前において、RA 患者で TTP, HuR 遺伝子発現と TTP/TNF α , TTP/HuR および TIA-1/

TNF α 遺伝子発現比が有意に低く、一方で TNF α 、TIA-I の遺伝子発現と TIA-I/HuR 遺伝子発現比は有意に高かった。

(2) Infliximab 投与前と投与 54 週後を比較すると、TNF α 遺伝子発現は有意に増加し、TIA-I は増加傾向にあった。また TIA-I/HuR 遺伝子発現比は有意に増加した。

(3) Infliximab 投与前の RA および健常人双方にて、TNF α と TTP の遺伝子発現、TIA-I と HuR の遺伝子発現に正の相関を認めた。また健常人において TNF α と TIA-I および TNF α と HuR の遺伝子発現に正の相関を認め、これは Infliximab 投与前の RA には認められなかったが、投与 2 週後および 54 週後の RA では同様の相関が認められた。

(4) RA 改善の指標である ACR 50%改善率を満たした群と、infliximab が無効であった (ACR 20%改善率を満たさない) 群とを比較して、前者で infliximab 投与前の TIA-I/HuR が高い傾向にあった。

考察：

(1) RA では PBMC において TNF α の遺伝子発現が増加しており、RA 発症との関連が示唆された。RA において TTP 遺伝子発現および、TTP/TNF α 、TIA-I/TNF α 遺伝子発現比が有意に低いことから、TTP および TIA-I による TNF α 産生抑制が十分でない可能性が考えられた。

(2) Infliximab 療法によって TNF α 蛋白が減少したネガティブフィードバックにより、54 週後に TNF α の遺伝子発現が増加したと考えられた。54 週後での TIA-I が増加傾向となったのは、infliximab 投与により TNF α 産生を抑制する方向に ABP バランスが変化した可能性が考えられた。

(3) TNF α と TTP、TIA-I と HuR には相互に何らかの共通する遺伝子発現機構の存在が示唆された。Infliximab 投与によって、TNF α と TIA-I および HuR の遺伝子発現が健常人の相関に近くバランスが変化した。

(4) TNF α の産生を抑制する TIA-I が高く、TNF α mRNA を安定化させる HuR が低い (TIA-I/HuR が高い) RA で、infliximab が高い効果を示す可能性が示唆された。

結論：

ABP の遺伝子発現が TNF α の遺伝子発現や産生に影響を及ぼし、RA の発症や病勢をコントロールしている可能性が示唆された。TIA-I/HuR 比が、高値であることが抗 TNF α 療法の有効性の予測因子となりうる可能性が考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、RA 患者における抗 TNF α 抗体である infliximab の投与が ARE binding proteins (ABP) である Tristetraprolin (TTP)、T cell intracellular antigen 1 (TIA-I) および Hu antigen R (HuR) の遺伝子発現に如何に影響するか、また、ABP のなかでも TIA-I/HuR 比が、高値であることが抗 TNF α 療法の有効性の予測因子となりうる可能性を示した点価値ある論文である。

TNF α の産生調節機構に関わるとされる ABP の遺伝子発現を抗 TNF α 抗体である infliximab 投与後に RA 患者で如何に変動するかを調べているが、真の活性調節因子が解明されていないので、これらの変動の解釈には議論の余地が残ること、また、遺伝子発現の結果の蛋白の変動を直接とらえる必要があること、さらに多変量解析手法の導入など今後の課題とされた。

学位論文審査委員会において審査委員全員出席のもとに最終試験を行い、論文について説明をもとめ、関連事項について質疑応答を行った結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。