

審査結果報告書

平成 28 年 2 月 8 日

主 査 氏 名

岩 瀬 和 也



副 査 氏 名

林 俊 治



副 査 氏 名

小 林 清 典

印

副 査 氏 名

江 島 耕 二



1. 申請者氏名 : DM12023 星山 隆行

2. 論文テーマ :

Effects of certolizumab pegol on human monocytes
(単球に対するセルトリズマブペゴルの効果の検討)

3. 論文審査結果 :

TNF- α 阻害薬は関節リウマチをはじめとして多くの自己免疫疾患治療に使用され、著効を示す例が少なくない。申請者は、そのうちでポリエチレングリコール (PEG) 化抗 TNF- α 抗体 (Fab'断片) 製剤であるセルトリズマブペゴル (以下 CZP) の作用メカニズムについて、特に抗体の Fc 部分を欠きながらも従来の intact な抗体製剤 (インフリキシマブ: IFX を対照として使用) に匹敵する効果を示す理由について詳細な研究を行った。その結果、CZP は同量で IFX より少ない結合部位数でありながら同等以上の中和能を有していること、健常ヒト単球と IFX あるいは CZP とインキュベート後に抗体を洗浄し、リポ多糖 (LPS) で刺激した場合 TNF- α のみならず IL-6 産生をも抑制すること、IFX の抑制作用は正常ヒト血清 (中の IgG) で阻害されるが、CZP では抑制されないことなどから、TNF- α 阻害薬の作用機作は CZP においても単純な中和作用だけではなく単球自体への効果があること、さらに Fc を欠く CZP においては新規の奏功メカニズムの存在も推定されることを明らかにした。この発表に対して、副査の林俊治教授より PEG 化 Fab'製剤と intact 製剤の使用感の差の有無、中和能の比較で生物効果減弱の検討、LPS の由来について、小林清典准教授より IFX 無効例での CZP 有効症例の有無、単球での PEG 受容体の有無、PEG 自体のアポトーシス作用について、江島耕二准教授より CZP 作用後の膜型 (m) TNF- α 、CD14、TLR4 発現について、LPS 以外の TLR 応答に対する抑制効果、CZP 作用後に LPS 刺激した場合の単球活性化マーカーの変化などについて、主査の岩瀬教授より、mTNF- α からのリバースシグナリングに関する質問がなされ、申請者はいずれの質問にも適切な回答を行った。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院医療系研究科博士課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。