

審査結果報告書

平成 26 年 2 月 5 日

主 査 氏 名 岩 渕 和 也 

副 査 氏 名 田 中 佳 明 

副 査 氏 名 江 島 耕 二 

副 査 氏 名 高 山 陽 子 

1. 申請者氏名 : DM10024 東野 俊洋

2. 論文テーマ :

Effects of TNF inhibitors on human monocytes

(単球に対する TNF 阻害薬の効果の検討)

3. 論文審査結果 :

申請者は、TNF 阻害を第一義的な奏効メカニズムとする生物製剤 etanercept (ETN) および infliximab (IFX) が液性因子を標的とするだけでなく、単球に対する生物学的効果を有していることを明らかにする目的で研究を行った。健常ヒト末梢血より単球を分離し、ブドウ球菌エンテロトキシン B (SEB) 刺激下に、IFX, ETN, 正常ヒト IgG (対照) を作用させ、IL-6 産生・CD80/86 発現・アポトーシス誘導等について検討した。その結果、分子内に IgG₁ Fc 部分を含む ETN と IFX は、SEB 刺激単球からの IL-6 産生・CD80/86 発現を抑制し、単球にアポトーシスを誘導することを見出した。アポトーシスは競合ヒト IgG₁ の存在で阻害されるが、その F(ab')₂ では無効であったことから、生物効果発現には製剤の Fc 部位が必要であることを明らかにした。本研究は、ETN/IFX などの TNF 阻害剤の 1 つの奏効メカニズムとして単球を標的とした作用もあることを示した重要な研究である。発表後、副査の江島准教授より、SEB に替え他の TLR2 あるいは 4 リガンドを用いた実験、単球の膜型 TNF- α 分子が標的である可能性、生物効果発現への FcR 架橋の必要性について、また田中講師より、正常ヒト単球に替え RA 患者単球使用した場合、非刺激時の効果、ETN/IFX の使用濃度と臨床使用濃度範囲との関連、単球への効果と ETN/IFX の副作用との関連について、高山講師より、ETN/IFX 以外の類似製剤の単球への効果、単球への作用と易感染性の関連について、主査の岩渕より、正常 IgG によるアポトーシス阻害の濃度依存性、F(ab')₂ 製剤の臨床的效果の差の有無に関する質問がなされ、申請者はそれぞれに概ね適切な回答を行なった。

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。