

論文審査の結果の要旨

関節リウマチ（RA）治療薬の効果評価法と応答性の個人差に関する遺伝要因の検討

Studies on Scoring Methods of Efficacy and Genetic Factors Associated with Inter-patient Variability of Clinical Response in Patients with Rheumatoid Arthritis

論文提出者 舟橋 恵子（Funahashi, Keiko）

関節リウマチ（RA）は進行性の関節破壊が生じる自己免疫機序の多関節炎である。日本には約 70 万人の患者が存在し、最多の自己免疫疾患である。従来の治療は抗炎症薬と免疫抑制薬が使用されたが、発症機序の解明が進むにつれて 2003 年から組織壊死因子 (TNF) α を標的分子とする生物学的製剤（Bio）等が続々と上市され RA の治療指針を大きく変更させている。その一方で、インターロイキン（IL）-6 を標的分子とする Bio の薬効評価には従来 of 標準的薬効評価法が適応できない可能性や、従来治療薬と新規 Bio に対する患者の治療前期待度の差異が患者の主観的薬効評価に重要な影響を持つ可能性など種々の薬学的問題が出現している。また、Bio は高価な薬剤であるため、一次および二次無効の予測も重要な課題である。論文ではこれらの Bio に関係する諸問題を解決すべく研究を行った。

IL-6 受容体抗体薬の薬効評価法の検討については、従来 Disease Activity Score 28（DAS28）が標準的に使用されて来たが、ヒト型抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブの薬効評価においては、その強力な抗 IL-6 作用により他の Bio よりもはるかに強力で炎症マ

一カー抑制されるため、寛解判定が過大評価されることを、松原メイフラワー病院でトシリズマブを投与された 22 例の RA 患者の薬効評価を DAS28 と活動度評価に炎症マーカー検査値を使用しない評価方法である Clinical Disease Activity Index(CDAI)を用いて証明した。

患者意向を配慮した抗 RA 治療薬評価法の開発については、DMARD あるいは Bio により RA 治療を受けた患者 165 人を対象として RA 治療薬の事前の期待度、使用後の満足度等に関する患者のアンケート調査を実施した。その結果、治療薬に対する期待内容では Bio と DMARD 使用者共に確実な効果、関節破壊の抑制と効果の持続が重視されており、効果の即効性に対する期待は低かった。また、注目すべきことに Bio 使用患者は DAS28 スコアで評価した薬効が DMARD 使用患者より明らかに高いにも関わらず、37%が薬剤の効果に不満足を感じており DMARD 使用者の 28%と有意差がなかった。この理由は Bio の登場により医師が評価する客観的な RA 治療効果は DMARD よりも飛躍的に改善したものの、患者の治療効果への期待値も Bio の事前情報により高まっているためと推測された。結果から、Bio 使用患者の治療満足度を向上させるためには、使用される Bio について治療前に 1 次または 2 次無効の可能性を予測し、確実な効果を担保できる Bio を選択することが重要であると考えた。

エタネルセプトの 2 次無効発現に関連する遺伝因子の検討においては、TNF α 受容体抗体であるエタネルセプトの 2 次無効に関わる遺伝因子をゲノムワイド関連解析(GWAS)の手法で解明する事を試みた。対象は松原メイフラワー病院でエタネルセプトが投与された患者で、研究に文書同意が得られた 134 名の患者であった。その

結果、投与開始時点で3群間に臨床的背景因子と重症度に差は無かったが、有効群と2次無効群の間に $p < 10^{-5}$ でアレル頻度が異なる12種のSNPを検出し、その中に*STK10* 遺伝子関連の3SNPが検出された。*STK10* はCD28を介してIL-2産生を負に制御する作用を有するため変異アレル保有者では、その機能に影響を与えエタネルセプトの応答性に影響を与える可能性が示唆された。2次無効に関係する可能性が示唆されたSNPは、従来の報告で1次無効との関連が示唆されたものと重複しなかった。また、本研究で1次無効との関連が示唆された5種のSNPは2次無効には関係しなかった。本研究からエタネルセプトの2次無効に*STK10* のSNPが関係している可能性が示唆されたため、今後、より大きな患者集団での検証試験を行う意義がある事を示すことができた。以上をまとめると、本研究は臨床薬剤師の薬物治療適正化活動への関与において大きな功績を挙げたものと考えられた。審査会における質疑応答、最終論文の作成も満足できる内容で終了した。以上より審査に関係した下記の3者は一致して、本論文が博士の学位に相当するものを認める事で意見の一致を見た。

平成 27 月 10 月 27 日

主査	明治薬科大学	教授
	越前宏俊	印
副査	明治薬科大学	教授
	池田玲子	印
副査	明治薬科大学	教授
	加賀谷肇	印