

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 村手 健太郎

論 文 題 目

Endoscopic Activity and Serum TNF- α Level at Baseline Are Associated With Clinical Response to Ustekinumab in Crohn's Disease Patients

(内視鏡による腸管の炎症程度及び血清 TNF- α の濃度によるクローン病に対するウステキヌマブの治療効果の予測)

論文審査担当者

主 査 委員

名古屋大学教授

小寺 泰弘



名古屋大学教授

委員

有馬 寛



名古屋大学教授

委員

室原 豊明



名古屋大学教授

指導教授

藤田 元弘



論文審査の結果の要旨

今回、クローン病に対する Ustekinumab (UST) の治療効果予測因子の検討を行った。1年以上使用した中等症以上の患者 22 人を対象に治療反応群と非反応群に分けて比較検討した結果、治療前に内視鏡スコアである SES-CD が低い事、及び血清 TNF- α 濃度が高いことが治療効果予測因子であった。TNF- α に関しては Flow cytometry (FACS) で cell population を解析すると T 細胞由来の物に違いがあり、中でも Th1、Th 17 経路由来の物に差を認めた。更に上記の二つの予測因子を組み合わせると 90%以上の高い確率で治療効果が予測可能であった。本研究で発見した二つの予測因子の組み合わせは、クローン病患者の治療戦略に寄与する可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 現在 IBD に関しては IL-12 が関連する Th1 の経路は acute face に、IL-23 が関連する Th17 の経路は chronic face に関連すると考えられている。CD は疾患の特徴上、増悪と寛解を繰り返す疾患の為、急性期と慢性期の炎症の両方を抑制する必要がある。UST はこの両方をバランスよく制御する事で CD に対する効果を及ぼしていると考ええる。その為どの時期の CD の状態に関してでも効果を示すが、今回の検討では比較的腸管粘膜の炎症の少ない方に効果がある結果であった。





2. 今回の検討では血清 TNF-a が治療前に高い方に効果があった訳だが、その値は治療効果により低下していく傾向であり、反応群の方が非反応群に比べて低下量も多い結果であった。更に FACS では、治療前の CD4 陽性の TNF-a に差があり、中でも Th1、Th17 経由の TNF-a に差があった、そして CD11b と 11c の TNF-a に差は認めなかった。恐らくこれは、UST が T リンパ球をターゲットにした薬剤であり、Th 1、Th 17 の制御に関連している事と関連していると考ええる。また CD4 陽性 TNF-a は治療に関して、低下していく点も ELISA の結果と同様であり、整合性がある。

3. UST 自体はもちろん CD の腸管の炎症を抑制するので、その後の過程で起こる繊維化の程度を抑制できる可能性はあると考える。また現在問題となっている治療後の再狭窄に関しても、抗 TNF-a 製剤の場合治療後に再狭窄を起こし手術が必要になる症例があるが、UST は再狭窄を起こさずに改善する可能性がある。理由は様々考えられるが、一つは治療効果発現時期の差と考える。抗 TNF-a 製剤に比べ UST は比較的ゆっくりと効果発現する印象があり、その点が再狭窄予防に関連している可能性を考慮する。CD を含めた IBD の治療は今までの炎症の抑制のみならず、繊維化の予防へ進化している為、引き続き繊維化予防の観点を含めた研究をしていく必要がある。

本研究はクローン病患者の治療戦略に寄与する、新しい有用な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	村手 健太郎		
試験担当者	主査	小寺泰弘		副査 ₁	有馬寛	
	副査 ₂	室原豊明		指導教授	藤城 克弘	
(試験の結果の要旨)						
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IL-12とIL-23は免疫に関しての機能は異なると思われるが、その経路を抑えることが、CDの治療効果になる理由は？ 2. TNFは反応群で治療前に高かった訳だが、治療においてどの様が変わっていったのか？そして、そのTNFはどの細胞由来であったか？ 3. Ustekinumabは繊維性病変に効果があるのか？ <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>						