論文審査の要旨及び担当者

報告番号	㊙ 乙 第　　号	氏　名	塚　本　昌　子

論文審査担当者　　主　査　内科学　竹　内　　勤
内科学　金　井　隆　典　　皮膚科学　天　谷　雅　行
臨床薬剤学　谷川原　祐　介
学力確認担当者：　　審査委員長：金井　隆典
試問日：平成２８年１２月２９日

（論文審査の要旨）

論文題名：Fcγ receptor 3B polymorphism is associated with hypersensitivity reactions to adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis
（日本人の関節リウマチ患者においてFcγ受容体3Bの遺伝子多型はTNF阻害薬アダリムマブに対するアレルギー副反応と関連する）

本論文では関節リウマチ（Rheumatoid arthritis: RA）におけるキメラ型抗TNF-α抗体であるインフリキシマブ（Infliximab: IFX）によるアレルギー副反応とFcγ受容体（FcγR）3Bの遺伝子多型NA1の関連の先行研究をうけて、ヒト型抗TNF-α抗体であるアダリムマブ（Adalimumab: ADA）においても同様にFcγR3Bの遺伝子多型NA1/NA1がアレルギー副反応と関連する事を明らかにした。

審査ではまずFcγR3Bに注目した点を質問され、FcγR3はRAとの関連が報告されており、先行研究のIFXのアレルギー副反応とFcγR3B多型の関連についての報告から、ヒト型のADAに注目したと回答された。先行研究でもFcγR3Bからアレルギー副反応への機序が不明だが、今回も機序が不明である点が指摘された。FcγR3Bはマウスでの発現がないため機序の解析は限界があり、ヒト検体を用いた詳細な解析を進めて行きたいと回答された。次に先行研究ではFcγR3とRAの発症リスクとの検討がされているが、同様の検討について問われ、今回の学位論文はアレルギー副反応について検討しているが、病態との関連も検討し、論文投稿中であると回答された。さらにFcγRはどのようにRAの病態やアレルギー副反応に関与するかと問われ、自己抗体と抗原による免疫複合体、生物学的製剤と抗製剤抗体による免疫複合体がFcγRを介して炎症の惹起に関与している可能性があると回答された。遺伝子多型の解析を後ろ向き研究でどう行ったかを問われ、研究デザインを立案し、倫理委員会承認を得たのちに患者同意を得て行ったと回答された。FcγR3Bの遺伝子多型の人種差について問われ、アレルギー副反応のリスクと関連するNA1/NA1は欧米人に少なく、アジア人に多い傾向にあり、アレルギー副反応にも同様の傾向があると回答された。次にIFXとADAのアレルギー副反応の頻度の違いについて問われ、報告によって違いがあるが一般的にはアナフィラキシーや抗製剤抗体の出現はIFXが高いと回答された。次に結果の記載として、アレルギー副反応を認めた群のNA1/NA1保有率は75％であり、副反応を認めなかった群の28％に比べ有意に高かったとする方がよいと指摘された。次にIFX、ADAともにIgG1型で、FcγRを介して本当にヒスタミン遊離やアレルギー副反応に関与するのか、シグナル伝達経路を有していないFcγR3Bはどの様に機能しているかと問われた。アレルギーの機序としてIgE-Fcε受容体を介する機序が一般的であったが、Fcγ3BがFcγR2Aとの会合を介してシグナル伝達に影響している機序を想定していると回答された。次にFcγR3B遺伝子多型のNA1とNA2は単純な一塩基置換でなく4ヶ所のアミノ酸置換である点が指摘されたが、既存の報告でこの多型は4ヶ所の連鎖不平衡置換であると回答された。次に、ADAとアレルギー副反応との関係を調べる良い手法として、NUDT15とアザチオプリンの関係を研究したグループが白血球減少を認めた群と認めなかった群のGWAS比較を行った例があると提言された。