

論文審査結果の要旨

【目的】

抗 GQ1b IgG 抗体は、Miller Fisher 症候群(MFS)、Bickerstaff 型脳幹脳炎(BBE)、眼筋麻痺を伴う Guillain-Barré 症候群(GBS)などの自己免疫性神経障害で高頻度に検出される。抗 GQ1b 抗体陽性血清では糖鎖末端構造が同じである GT1a にも抗体活性がみられることが多い。また GQ1b 単独よりフォスファチジン酸 (PA) を加えた抗原に強く反応する抗体もあり、それぞれの相対的な反応の強さは症例により異なる。同じ GQ1b を標的とする抗体が上昇しながら異なる神経症候を呈する原因が、抗体の微細な反応性の違いにある可能性を検討するため、GQ1b、GT1a、GQ1b+PA に対する IgG 抗体の反応特異性を調べた。

【方法】

2006年10月から2009年7月までに我々に検査依頼のあった全ての抗 GQ1b IgG 抗体陽性の MFS(197 例)、BBE(20 例)、GBS(78 例)、その他 (52 例) について、また意識障害、球麻痺、眼球運動障害、筋力低下、運動失調の各臨床症状の有無で、GQ1b、GT1a、GQ1b +PA に対する抗体活性の強さを比較した。

【結果】

球麻痺が有る群はない群と比し GQ1b より GT1a に対する抗体価が高い例が有意に多く ($p < 0.001$)、抗 GT1a 抗体価が有意に高かった ($p = 0.019$)。眼筋麻痺が有る群はない群と比し、抗 GQ1b+PA 抗体価が有意に高かった ($p = 0.004$)。筋力低下がある群はない群と比し GQ1b より GT1a に対する抗体価が高い例が有意に多かった ($p = 0.029$)。失調がある群はない群と比し抗 GQ1b+PA 抗体価が有意に高く ($p < 0.001$)、また GT1a より GQ1b に対する抗体価が高い例が有意に多かった ($p = 0.018$)。3 疾患の比較では、GBS は MFS と BBE に比し、GQ1b より GT1a に対する抗体活性が強い例が有意に多く ($p = 0.015$)、BBE は MFS と GBS に比し、抗 GQ1b 抗体価が+PA で増強する例が有意に少なかった ($p = 0.004$)。

【考察】

各症状の有無と抗体反応性の関連が認められ、抗体の反応特異性がそれぞれの神経微候発症のメカニズムにおいて重要と考えられた。特に BBE 患者に検出される抗 GQ1b 抗体は GQ1b そのものに対する特異性が高く、この反応性の違いが中枢神経障害をきたす要因のひとつと考えられた。抗体の反応性が特定の臨床症状に関連するメカニズムとしては、それぞれの反応特異性が抗体の標的部位への accessibility に影響を与えている可能性がある。しかし、これらの抗体の結合活性の差がどのように病態機序に関与するかについては、さらに今後の詳細な検討が必要である。

審査委員は論文内容の審査及びに公聴会 (平成 24 年 2 月 31 日) での審査を行った結果、本論文を博士 (医学) 学位論文に値するものと認めた。

氏名	牧村 ちひろ		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	医第 1086 号		
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 22 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当		
学位論文題目	Prospective Study Evaluating the Plasma Concentrations of Twenty-Six Cytokines and Response to Morphine Treatment in Cancer Patients (血漿中サイトカイン濃度とモルヒネ治療効果に関する前向き臨床研究)		
論文審査委員 (主査)	教授	中川	和彦
(副主査)	教授	稲瀬	正彦
(副主査)	教授	中尾	慎一

論文内容の要旨

【目的】

血漿中のさまざまなサイトカインの濃度が、モルヒネ治療効果を予測する新しいバイオマーカーとなり得るかを検討することを目的とした。

【方法】

がん性疼痛を有するオピオイド未治療患者を対象とした。モルヒネ治療前および治療 8 日後の血漿中サイトカイン濃度を測定し、疼痛スケールとモルヒネ必要量との関連を検討した。血漿中サイトカイン濃度は、抗体を蛍光ビーズに固着化したマルチプレックス・サスペンションアレイシステムを使用し、eotaxin, colony stimulating factor, granulocyte (G-CSF), colony stimulating factor, granulocyte-macrophage (GM-CSF), interferon, $\alpha 2$ (IFN- $\alpha 2$), IFN- γ , interleukin 1- α (IL-1- α), IL-1- β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α), MIP-1 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α), TNF- β の 26 種類を測定した。

【結果】

臨床背景とモルヒネ治療前後の疼痛スケールおよびモルヒネ治療効果の間には相関がみられなかった。モルヒネ治療前後の血漿サイトカインの変動に対する検討では、MIP-1 α の血漿濃度はモルヒネ治療後に有意に減少していた。一方、モルヒネ高用量必要群（治療 1 日後に判定）においてモルヒネ治療前の IL-8、IL-12 (p40)、MIP-1 α は有意に低く、モルヒネ高用量必要群（治療 8 日後に判定）ではモルヒネ治療前の eotaxin は有意に低い濃度であった。最後に、モルヒネ治療前の IL-12 (p40)、IL-12 (p70)、MIP-1 α 、MIP-1 β 濃度は、モルヒネ治療耐性群（治療 1 日後に判定）では有意に低く、モルヒネ治療前の eotaxin は、モルヒネ治療耐性群（治療 8 日後に判定）で有意に低い濃度であった。

【考察】

これまでの研究により、MIP-1 α は後根神経節ニューロン上で μ オピオイド受容体の感受性を低下させ、また逆に、オピオイドはオピオイド受容体を介してケモカイン受容体の感受性を低下させることで、MIP-1 α を介する単球の走化性を抑制することが知られている。このように、オピオイド受容体はサイトカイン・ケモカイン受容体と相互に作用することは知られているが、サイトカインのモルヒネ治療におけるバイオマーカーとしての有用性を臨床試験で検討した報告はない。本研究により、いくつか血漿サイトカイン濃度はモルヒネ治療により有意に変化するとともに、治療前のサイトカイン濃度がモルヒネ治療の有効性と関連することが示された。

【結論】

ある種の血漿サイトカイン濃度は、モルヒネ治療効果を予測する新しいバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2012 年 月 日 公表予定	出版物名 anticancer research
	公 表 内 容	2012 年 月 日 発行予定
	全 文	

【目的】がん疼痛に対するモルヒネ治療の効果は個人差が大きく、それは疼痛治療を困難にする主な要因である。薬理学や薬力学を制御する遺伝的要素がその変化に関連していることが知られており、多くの遺伝子がバイオマーカーとして調べられてきたが、現在臨床で汎用されるものはない。また、サイトカインのバイオマーカーとしての有用性を臨床試験で調べた報告はない。本研究では血漿中のさまざまなサイトカインの濃度が、モルヒネ治療効果を予測する新しいバイオマーカーとなり得るかを検討することを目的とした。

【方法】がん性疼痛を有するオピオイド未治療患者を対象とした。モルヒネ治療前および治療8日後の血漿中サイトカイン濃度を測定し、疼痛スケールとモルヒネ必要量との関連を検討した。血漿中サイトカイン濃度は、抗体を蛍光ビーズに固着化したマルチプレックス・サスペンションアレイシステムを使用し、eotaxin, colony stimulating factor, granulocyte (G-CSF), colony stimulating factor, granulocyte-macrophage (GM-CSF), interferon, α 2 (IFN- α 2), IFN- γ , interleukin 1- α (IL-1- α), IL-1- β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α), MIP-1 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α), TNF- β の26種類を測定した。

モルヒネ治療は、初日にまず疼痛評価を行い、治療前採血を行った。その後、一般的なNCCNガイドラインに従い、タイトレーションによる疼痛コントロールを行った。使用モルヒネ速放剤合計の6倍量を同日モルヒネ徐放剤として服用した。モルヒネ治療1日後以降、8日後までは通常治療にそって適宜モルヒネ投与量の調整をした。

モルヒネ治療効果は、疼痛スケールNRSとモルヒネ必要量を測定した。疼痛スケールNRS6以上をsevere painとし、モルヒネ治療抵抗群とはNRS6以上のsevere painを持つかモルヒネ必要量が30mgより多い患者と定義し、モルヒネ治療1日後、8日後でそれぞれ判定した。

【結果】臨床背景とモルヒネ治療前後の疼痛スケールおよびモルヒネ治療効果との間には相関がみられなかった。モルヒネ治療前後の血漿サイトカインの変

動に対する検討では、マクロファージ炎症物質であるMIP-1 α の血漿濃度はモルヒネ治療後に有意に減少していた(P=0.03)。IL-12 (p40)は有意ではないが減少傾向であった(P=0.07)。一方、治療1日後に判定したモルヒネ高用量必要群では、モルヒネ治療前のIL-8、IL-12 (p40)、MIP-1 α は有意に低く(それぞれP=0.03、P=0.01、P=0.02)、モルヒネ治療耐性群ではモルヒネ治療前のIL-12 (p40)、IL-12 (p70)、MIP-1 α 、MIP-1 β 濃度は有意に低かった(それぞれP=0.03、P=0.03、P=0.02、P=0.01)。治療8日後に判定したモルヒネ高用量必要群、モルヒネ治療耐性群ではモルヒネ治療前のeotaxinは、有意に低い濃度であった(それぞれP=0.00026、P=0.0009)。いくつか血漿サイトカイン濃度はモルヒネ治療により有意に変化するとともに、治療前のサイトカイン濃度がモルヒネ治療の有効性と関連することが示された。

【結論】ある種の血漿サイトカイン濃度は、モルヒネ治療効果を予測するバイオマーカーになり得ることが示唆された。

この結果は、モルヒネ治療前のある種のサイトカイン濃度はモルヒネ治療の有効性と関連し、モルヒネ治療効果を予測するバイオマーカーとなり得ることを初めて報告するものである。モルヒネ治療の向上やその耐性のメカニズムの解明につながる研究結果と考えられ学位論文として価値ある研究と判断した。