

## 論文内容要旨

報告番号	甲 栄 第 257 号	氏名	筑後 桃子
題 目	<b>Effect of Janus kinase inhibition by tofacitinib on body composition and glucose metabolism</b> (ヤヌスキナーゼ阻害が体組成および糖代謝に与える影響)		
<p>背景：リウマチ病態では筋肉量の減少や体脂肪率の増加といった体組成の変化がみられることをこれまで報告してきた (Chikugo et al.投稿中)。こうした患者では体脂肪の増加のために栄養状態が低下しても BMI の低下が認められず体重からの栄養評価が行いにくい。Tofacitinib は Janus Kinase (JAK) 経路阻害剤であり、中等度から重度の慢性関節リウマチ患者に用いられる。JAK 阻害は脂質や糖代謝に影響を与えられ考えられるが、実際に患者の体組成にどのように影響するかについては明らかではない。本研究では マウスおよびリウマチ患者において tofacitinib (JAK 阻害剤) が体組成および糖代謝にどのような影響を与えるかについて検討した。</p> <p>方法： C57BL/6 マウス (雌性) に高脂肪食 (60% fat) を自由摂取させた。tofacitinib の投与量は 30mg/kg/day とし、コントロール群には生理食塩水を 70 日間経皮投与した。X 線 CT スキャンを用いて骨格筋量、体脂肪量を測定した。また、糖代謝については糖負荷試験、インスリン負荷試験を行った。リウマチ患者は徳島大学病院呼吸器・膠原病内科に通院する外来患者を対象とし、生物製剤 (DMARDs) を処方されている患者と tofacitinib を処方されている患者各 4 名について、治療開始時および 3 ヶ月後の体組成 (BMI、骨格筋量、体脂肪量) を InBody720 を用いて測定して評価した。またカルテより疾患活動性評価として Disease activity score 28-CRP を記録した。統計解析には GraphPadPrism5.0 を用いた。</p> <p>結果： C57BL/6 マウスに tofacitinib を 70 日間に渡って投与したが、体重、体組成はコントロール群との間に差が認められなかった。軽度の炎症を惹起した高脂肪食負荷マウスにおいても同様であった。また、糖負荷試験、インスリン負荷試験においてもコントロール群との間に差がなく、tofacitinib 投与単独では体組成に影響しないと考えられた。慢性関節リウマチ患者においては、biological DMARDs を処方された群は 3 ヶ月の治療後も体組成の変化がなく、従来の治療と比較して体組成に与える影響は少ないことが示唆された。一方で、tofacitinib 処方群では、骨格筋量は維持されていたが、体脂肪の有意な増加が認められた。疾患活動性指標である DAS-28 については両群ともに改善された。</p> <p>結論： tofacitinib 投与は動物においては体組成および糖代謝に影響を与えなかったが、リウマチ患者においては生物製剤 DMARDs と同様に除脂肪体重は維持が認められた一方で体脂肪の増加を認めた。</p>			

報告番号	甲 栄 第 257 号	氏名	筑後 桃子
審査委員	主査 竹谷 豊 副査 濱田 康弘 副査 奥村 仙示		
題目	Effect of Janus kinase inhibition by tofacitinib on body composition and glucose metabolism (ヤヌスキナーゼ阻害が体組成および糖代謝に与える影響)		
著者	Momoko Chikugo, Mayu Sebe, Rie Tsutsumi, Marina Iuchi, Jun Kishi, Masashi Kuroda, Nagakatsu Harada, Yasuhiko Nishioka, Hiroshi Sakaue		
	平成 30年 2月 8日 The Journal of Medical Investigation に受理済		
要旨	<p>関節リウマチの病態では、筋肉量の減少や体脂肪率の増加といった体組成の変化がみられる。関節リウマチの患者では体脂肪の増加のために栄養状態が低下してもBMIの低下が認められず、体重による栄養評価が困難である。Tofacitinib は Janus Kinase (JAK) の阻害薬であり、中等度から重度の関節リウマチ患者に処方される。JAK阻害は脂質や糖代謝に影響を与えると考えられるが、実際に患者の体組成にどのように影響するかについては明らかではない。本研究では、マウスおよび関節リウマチ患者においてTofacitinibが体組成および糖代謝にどのような影響を与えるかについて検討した。</p> <p>C57BL/6マウス(雌性)に高脂肪食(60% fat)を自由摂取させ、Tofacitinib群にはTofacitinibを30mg/kg/dayで70日間皮下投与し、コントロール群には生理食塩水を投与した。X線CTを用いて骨格筋量、体脂肪量を測定した。また、糖代謝については糖負荷試験およびインスリン負荷試験を行った。Tofacitinib群では、体重、体組成はコントロール群との間に差を認められなかった。また、糖負荷試験およびインスリン負荷試験においてもコントロール群との間に差がなく、Tofacitinib投与単独では体組成に影響しないと考えられた。</p> <p>次に、関節リウマチ患者における検討を徳島大学病院呼吸器・膠原病内科に通院する外来患者を対象にして行った。生物学的製剤(biological disease modifying antirheumatic drugs: bDMARDs)を処方されている患者とTofacitinibを処方されている患者各4名について、InBody720により治療開始時および3ヶ月後の体組成(BMI、骨格筋量、体脂肪量)を評価した。また、疾患活動性についてもDisease activity score 28-CRP (DAS28-CRP)を用いて評価した。関節リウマチ患者においては、bDMARDs群では3ヶ月の治療後も体組成の変化が見られなかった。一方、Tofacitinib群では、骨格筋量は維持されていたが、体脂肪の有意な増加が認められた。DAS28-CRPについては両群ともに改善された。</p> <p>以上の結果より、本研究は、Tofacitinib投与は、動物においては体組成および糖代謝に影響を与えなかったが、関節リウマチ患者においては除脂肪体重の維持と体脂肪の増加に関わる可能性を見出したものである。関節リウマチ病態に対するJAK阻害薬の影響の新たな理解につながる成果が得られたことから、博士(栄養学)の学位授与に値すると判定した。</p>		