

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1266 号	氏名	池田 徳典
審査担当者	主査	古川 恭治	(印)
	副主査	谷脇 孝寿	(印)
	副主査	綾部 光孝	(印)
主論文題目： Fingolimod-induced decrease in heart rate may predict subsequent decreasing degree of lymphocytes (多発性硬化症治療薬フィンゴリモドの副作用情報 (心拍数低下) を利用した主作用 (リンパ球減少度) の推定)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は多発性硬化症患者における薬剤フィンゴリモド内服開始後の心拍数変化をモデル化することによって、リンパ球減少と心拍数減少が関連していることを示した。心拍数の circadian rhythm を複数のコサイン波形に基づく混合効果モデルで表現することによって、個人の心拍数減少をランダム効果で定量化する方法を提案しており、経時データ解析のための新しい方法としても興味深い。さらに、本研究は、薬剤の副作用である心拍数減少の度合いによって、薬剤服用の本来の目的であるリンパ球減少の度合いを予測できる可能性を示唆しており、臨床的な側面からも今後の研究に期待が持てる。よって、本論文の内容は、博士号に値するものと評価できる。

論文要旨

血中のリンパ球減少を誘導することで多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の再発を予防するフィンゴリモドには幾つかの重大な副作用が存在するが、同剤内服開始後の一時的な心拍数低下も代表的な副作用の1つである。この心拍数低下は内服開始直後に最も低下するため、初めてフィンゴリモドを内服する際、MS 患者は病フィンゴリモド内服開始後から心電図モニターを装着の上で定時的な心拍数の確認を受ける。

この心拍数減少が起こる機序と本来の薬効である血中のリンパ球減少が起こる機序は共に S1P1 受容体を介して発症するため、「心拍数の減少が強い患者程、リンパ球減少の程度が強い」との研究仮説を考え、フィンゴリモド導入を行った 30 例の MS 患者を対象とし仮説検証を行った。心拍数は 24 時間周期の circadian rhythm であり、本研究ではフィンゴリモド内服後の心拍数波形をコサイン波形を用いた混合モデルを利用し統計モデル化した。その結果、各 MS 症例における同薬剤が心拍数に与える影響度をコサイン波形の amplitude と phase angle の変数として抽出可能で、これとフィンゴリモド内服前後でのリンパ球数の減少数との関係性を検証した結果、amplitude とリンパ球数の減少数との間に正の関係性が認められ、研究仮説が実証された。