

## Identification of predictive gene expression signatures associated with the therapeutic effects of infliximab, tocilizumab and abatacept in rheumatoid arthritis

関節リウマチ患者におけるインフリキシマブ、トシリズマブ、およびアバタセプトの治療効果を予測する遺伝子発現シグネチャーの同定

Hiroshi Iijima<sup>1</sup>, Seiji Nakamura<sup>1</sup>, Katsuya Suzuki<sup>2</sup>, Yuko Hata<sup>1</sup>, Chun Ren Lim<sup>1</sup>, Yohei Ishizawa<sup>1</sup>, Hideto Kameda<sup>3</sup>, Koichi Amano<sup>4</sup>, Kenichi Matsubara<sup>1</sup>, Ryo Matoba<sup>1</sup>, and Tsutomu Takeuchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> DNA Chip Research Inc., <sup>2</sup> Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, <sup>3</sup> Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Toho University Ohashi Medical Center, <sup>4</sup> Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

While the best outcomes using biologic agents to treat Rheumatoid Arthritis (RA) patients, depends on timely adaptation of therapies, determining first biologic for RA patients still lacks a standard methodology. We studied the baseline genome-wide gene expression patterns of 209 RA patients' whole blood, prior to administration of infliximab (IFX), tocilizumab (TCZ) or abatacept (ABT). Based on gene set enrichment analysis, we have identified predictive gene signatures associated with the therapeutic effects of IFX, TCZ and ABT, namely inflammasome pathway, genes specifically expressed in B cells and in NK cell-specific genes, respectively. We believe each gene signature is likely related to the target pathway of each biologic agent.

### 【解説】

関節リウマチ (RA) 患者に対して生物学的製剤を用いる際には、適切な治療の早期の適用が重要である。しかし、RA 患者に対して最初に用いる生物学的製剤の決め方については、いまだに標準的な方法が確立していない。そこでわれわれは、インフリキシマブ (IFX)、トシリズマブ (TCZ)、アバタセプト (ABT) による治療前の RA 患者の全血 209 検体の網羅的遺伝子発現解析を行い、3 剤の治療効果を予測するための遺伝子シグネチャーの同定を試みた。Gene Set Enrichment Analysis<sup>\*1</sup>により、効果予測遺伝子セットとして IFX ではインフラマソーム<sup>\*2</sup>・パスウェイ、TCZ では B 細胞特異的発現遺伝子群、ABT では NK 細胞特異的遺伝子群を同定した。これらの遺伝子シグネチャーは、おのおのの生物学的製剤の標的パスウェイと関連していると考えられる。これら遺伝子シグネチャーを用いることで、個々の患者に合った生物学的製剤による治療に役立てることができる。

[注釈]

- 1\* 網羅的遺伝子発現データに対して、発現量の変動パターンの特徴が一致する遺伝子グループを探し出す手法。
- 2\* 複数のタンパク質からなるタンパク複合体で、細胞質内の異物（病原微生物成分など）に応答して、炎症反応を引き起こす働きをする。