



2016年7月20日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部
株式会社DNAチップ研究所

予測が困難であったリウマチの薬剤効果を判定する指標を特定

－関節リウマチの病態解明と治療法開発に前進－

このたび、慶應義塾大学医学部内科学（リウマチ）教室 竹内勤教授、鈴木勝也専任講師と、埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 天野宏一教授、株式会社DNAチップ研究所の共同研究チームは、関節リウマチに対する3種類の生物学的抗リウマチ薬（注1）の治療効果を予測するバイオマーカー（分子指標）を明らかにしました。

関節リウマチは複雑な免疫反応により生じる病態で、治療に用いられる生物学的抗リウマチ薬は種類が多く、人によって選択した薬の効果に差が生じやすいため、事前に薬剤の効果を予測する検査の実現が望まれていました。本研究では、リウマチ患者の血液検体からDNAマイクロアレイ法（注2）を用いて全遺伝子発現解析を実施し、作用の異なる3種類の生物学的抗リウマチ薬（インフリキシマブ、トシリズマブ、アバタセプト）の治療効果を予測する複数遺伝子の発現パターンから構成される指標を特定しました。

本研究で実現した効果予測検査は、今後、関節リウマチ病態解明につながる大きな手掛かりになると期待されます。

本研究成果は、2016年7月19日（英国時間）に国際科学論文誌「Arthritis Research & Therapy」のオンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

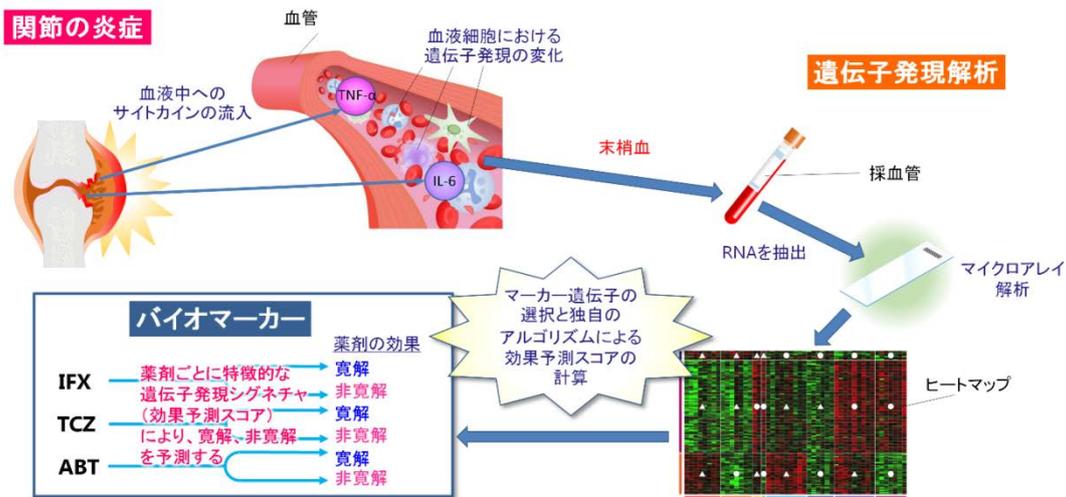
関節リウマチは複雑な免疫反応により生じる病態であり、治療に用いられる生物学的抗リウマチ薬は種類が多く、選択した薬が効く人には高い効果が認められる一方で、あまり薬の効果がみられない人も存在します。そのため、より個々の患者の病態に適した薬剤を投与するための効果予測検査の実現が望まれていました。これまでの研究では、薬剤ごとに効果を予測する因子の同定が試みられてきましたが、同時に複数の薬剤効果を予測する研究はほとんど発表されていませんでした。関節に炎症が起ると、血液中の遺伝子の発現に変化が起こります。遺伝子発現の変化は病態と関連すると考えられており、我々はそれらを調べることにより、薬に対する効果を予測できると考えました。

そこで、作用の特徴が異なるインフリキシマブ（IFX）、トシリズマブ（TCZ）、アバタセプト（ABT）の3剤について、血液中の遺伝子発現情報を用いて、投与前、投与後の薬剤効果の関連性と比較することにより、それぞれの有効性を予測するバイオマーカーの特定を試

みました。

MTX 治療抵抗性 (注 3) の関節リウマチ患者のうち、上記 3 剤いずれかの投与が決定した患者より生物学的抗リウマチ薬投与前の血液を採取し、DNA マイクロアレイ法を用いて遺伝子の発現量を測定し、薬剤の効果と関連する発現変動を示す遺伝子群を特定しました。薬剤の効果は、治療 6 カ月後の臨床的疾患活動性指標 (CDAI) により評価し、病気の症状がほぼ消失し、臨床的にコントロールされた状態を示す寛解達成群とそこに至らない非寛解群の遺伝子発現の違いを GSEA 法 (発現解析の手法の 1 つ) により検出しています (図 1)。

図 1. 薬効予測するバイオマーカー同定方法



それぞれの薬剤の効果と関連する特徴として、IFX の非寛解群では、寛解達成群に比べてインフラマソーム遺伝子群 (炎症やアポトーシスに関連する遺伝子群の 1 つ) の発現が増加、TCZ の非寛解群では B 細胞発現遺伝子群の発現が低下、ABT の非寛解群では NK 細胞発現遺伝子群の発現が増加していることが見出されました (図 2 参照)。これらの遺伝子群の発現状態をスコア化し、検査の精度を評価するための ROC 分析 (注 4) を行なったところ、検査精度を示す AUC は、IFX 予測: 0.637、TCZ 効果予測: 0.796、ABT 効果予測: 0.768 と高い値を示しました。

この結果をもとに、作用の異なる 3 つの生物学的製剤の効果と関連する複数遺伝子の発現パターンから構成される薬剤効果指標を見出しました。末梢血の遺伝子発現情報は複雑な関節リウマチ病態を分類する指標として有望だと考えられます。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

関節リウマチは複雑な免疫反応により生じる病態であり、個々の患者でその症状もさまざまです。本研究では、遺伝子発現パターンから構成される 3 剤同時に薬効予測する指標を明らかにしました。これは 1 つの実験系で 3 剤同時に評価した結果であることから、より信頼性が高いと言えます。また、実際の検査を行う際にも採血を繰り返し行う必要がないというメリットがあります。関節リウマチに対する個別化医療や高精度医療の実現に向けて、本研究の意義は非常に大きいと考え、薬効予測に限らず、関節リウマチ病態の機序の解明の手掛かりになると期待されます。今後は、効果予測の精度を高めるべく、大規模な前向き試験により薬効予測バイオマーカーの検証を進める予定です。

図 2. 209 名の患者検体を効果予測スコアにより分類した結果



(パネル上) それぞれの検体の判別遺伝子群の発現パターンを示すヒートマップ。○は効きやすいグループ、△は効きにくいグループを示す。(パネル中) 効果予測スコアを用いた予測結果。患者は寛解群“REM”と非寛解群“NON-REM”に分けられました。3剤の生物学的抗リウマチ薬の効果から患者は8群に分類されました(グループ1~8)。(パネル下) 薬剤投与半年後の CDAI による実際の寛解状況。個々の状況を寛解(ドット[・]、白黒では明るい色)、非寛解(ドット[・]、白黒では暗い色)で表しました。『非寛解の割合』では、実際の患者数に対する非寛解患者数の割合(%)を8群それぞれについて示しました。

3. 特記事項

本研究は MEXT/JSPS 科研費 26293233、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)、平成22年度イノベーション実用化助成金(次世代戦略技術実用化開発費補助事業)、平成18年度課題設定型産業技術開発費助成金の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル: Identification of baseline gene expression signatures predicting therapeutic responses to three biologic agents in rheumatoid arthritis: a retrospective observational study.

タイトル和訳: 関節リウマチ患者に対する3つの生物学的製剤の治療効果と関連する遺伝子発現パターンによるバイオマーカーの同定

著者名: 中村 誠二、鈴木 勝也、飯島 寛、羽田 裕子、リム チュンレン、石澤 洋平、亀田 秀人、天野 宏一、松原 謙一、的場 亮、竹内 勤

掲載誌: Arthritis Research & Therapy オンライン版

【用語解説】

(注 1) 生物学的抗リウマチ薬：消炎鎮痛剤やステロイドのように炎症自体を抑える作用は持たないが、関節リウマチの免疫異常を修飾することによって、関節リウマチの活動性をコントロールする薬剤を抗リウマチ薬といい、その中でも、遺伝子組み換え技術を用いて合成したタンパク製剤を生物学的抗リウマチ薬という。現在承認されている生物学的抗リウマチ薬は、インフリキシマブに代表される抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤、トシリズマブ（抗 IL-6 受容体抗体製剤）、アバタセプト（T 細胞選択的共刺激調節製剤）の 3 種類に分けられる。

(注 2) DNA マイクロアレイ法：遺伝子の働き具合を示す検体中の RNA の量を調べる手法。スライドガラスなどの基板上に全遺伝子（人では約 23,000 種類）に対応する DNA プローブを貼り付けたチップを用いる。DNA と RNA が相補的に結合する性質を利用しており、RNA の発現量を蛍光の強さで測定する。

(注 3) MTX 治療抵抗性：MTX（メトトレキサート、methotrexate）の治療効果が十分でないこと。MTX は抗リウマチ薬（DMARDs）の 1 つで、関節リウマチと診断され、予後不良と考えられる患者の第一選択薬として使用が推奨されており、大部分の関節リウマチ患者（7 割程度）に用いられている。

(注 4) ROC 分析（Receiver Operating Characteristic 分析）：検査の精度を評価するための分析方法。さまざまなカットオフ値について、縦軸に陽性率、横軸に偽陽性率をプロットする ROC 曲線を描き、分析を行う。ROC 分析による評価結果を示す際には AUC (Area Under the Curve) が用いられる。AUC は、0.5~1.0 の間の値を取り、1.0 に値が近いほど精度が高いとされる。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 内科学教室（リウマチ）
教授 竹内 勤（たけうち つとむ）

（担当者名）

専任講師 鈴木 勝也（すずき かつや）

TEL:03-5363-3786 FAX 03-5379-5037

E-mail: katsuyas@z5.keio.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

株式会社DNAチップ研究所 診断事業本部
部長 リム チュンレン

（担当者名）羽田 裕子（はた ゆうこ）

TEL: 03-5777-1687 FAX: 03-5777-1689

E-mail: dnachip-support@dna-chip.co.jp

<http://www.dna-chip.co.jp/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課:谷口・吉岡

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612

E-mail::med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

株式会社DNAチップ研究所

総務部:大塚

〒105-0022 東京都港区海岸 1-15-1

スズエベイディウム 5階

TEL: 03-5777-1700 FAX: 03-5777-1702

<http://www.dna-chip.co.jp/>