

200729091A

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

## 関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 竹内 勤

平成 20 (2008) 年 3 月

# 目 次

I. 構成員名簿	3
II. 総括研究報告書	
1. 関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究 竹内 勤	5
III. 分担研究報告書	
1. IRF5 の一塩基多型と関節リウマチの疾患感受性 山本 一彦	15
2. IL-6 阻害治療による関節リウマチ患者の寛解導入の可能性の 検討に関する研究 西本 憲弘	18
3. コンパクト MRI 装置を用いた関節リウマチの早期診断および 治療評価に関する研究 住田 孝之	22
4. 関節リウマチに対する寛解導入療法の具現化に関する研究 田中 良哉	26
5. 関節リウマチ患者における臨床的寛解率の経年的推移 －IORRA コホートの解析 山中 寿	30
6. 日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する 疫学研究 (REAL 研究) 南木 敏宏	33
7. 蛋白シトルリン化と関節リウマチに関する研究 川上 純	36
8. 生物学的製剤治療効果予測における治療直前全身関節造影 MRI の 有用性評価に関する研究 渥美 達也	41
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	45
V. 合同研究発表会プログラム	57

# I. 構 成 員 名 簿

平成 19 年度  
 厚生労働科学研究費補助金  
 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業  
 関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究

構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	竹内 勤	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科	教授
分担研究者	山本一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギーリウマチ学	教授
	西本憲弘	大阪大学大学院生命機能研究科 免疫制御学講座	教授
	住田孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科 先端応用医学専攻臨床免疫学	教授
	田中良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座 内科学・膠原病学・臨床免疫学	教授
	山中 寿	東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター	教授
	南木敏宏	東京医科歯科大学 薬害監視学講座	客員准教授
	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態 解析・制御学講座 第一内科	講師
	渥美達也	北海道大学大学院医学研究科病態内科学 講座・第二内科	講師

## II. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）  
総括研究報告書

関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究

主任研究者 竹内 勤  
埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授

研究要旨

我国の関節リウマチ治療は、ここ数年飛躍的に進歩し、寛解導入率も30%前後までに向上した。その背景には、MTXを初めとした強力な抗リウマチ作用を有する薬剤が、より多くの症例に発症早期から使用されてきたこと、ならびに2003年以降の生物学的製剤導入がある。インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブなどの生物学的製剤による日本人RAでの寛解導入率が報告され、それと関連する要因が明らかとなった。生物学的製剤投与までのタイムラグを減らすため、予後不良例を予測する試みが免疫遺伝学的アプローチによって進められ、同時に、臨床的寛解から真の寛解へと導く際の評価法としてMR検査を含めた新たな画像診断法の有用性と課題が明らかになった。

分担研究者

山本一彦  
東京大学大学院医学系研究科内科学専攻  
アレルギーリウマチ学 教授

西本憲弘  
大阪大学大学院生命機能研究科  
免疫制御学講座 教授

住田 孝之  
筑波大学大学院人間総合科学研究科  
先端応用医学専攻臨床免疫学 教授

田中良哉  
産業医科大学医学部第1内科学講座  
内科学・膠原病学・臨床免疫学

山中 寿  
東京女子医科大学附属  
膠原病リウマチ痛風センター 教授

南木敏宏  
東京医科歯科大学 薬害監視学講座  
客員准教授

川上 純  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
展開医療科学講座（第一内科） 講師

渥美達也  
北海道大学病院第二内科 講師

A. 研究目的

高齢者に多い関節リウマチ（RA）は、全身の多関節に起る激しい痛みと高度の破壊性関節炎を特徴とし、機能予後のみならず、生命予後も不良である。わが国においてもこの認識が高まり、RAの自然経過を変えうる薬剤として抗リウマチ薬が積極的に投与されてきた。しかし、本邦においては、生物学的製剤開始時すでに関節破壊が進展しており、進行期症例でも、欧米の症例より関節破壊度がより高度であることが指摘されている。臨床的有効性の高いと考えられてきた我が国の薬物治療は、関節破壊という機能予後改善の観点から判断すると、必ずしも満足いく成績を残しているとはいえない。その原因として、効果判定の目標設定が低い、目標到達までの期間が長い、有効な抗リウマチ薬が十分量投与されていない、生物学的製剤導入決定の遅れ、などの要因が考えられる。それを解決するためには、治療の最終目標を寛解に設定し、定期的に有効性を判定し、早期から強力で積極的な治療を行い、関節破壊進行のない『真の寛解』を目指す治療戦略が必要であ

る。そこで本研究では、機能予後改善を指向した薬物治療戦略を展開するため、わが国の治療の現状を分析、検討し、テーラーメイドの効率よい寛解導入法を構築し、それを体系化する事を目的とする。

目的達成のためには、まず我が国のリウマチ治療の現状を詳細に分析、検討し、機能予後改善を指向した薬物治療戦略を展開する必要がある。さらに、我国において寛解達成率向上に向けた臨床研究を推進し、これらエビデンスを集積していく努力が不可欠である。そこで本年度は、図1のような研究体制で、これら臨床研究を中心としたエビデンス作りを中心に研究を進めた。

## B. 研究方法・結果

### コホート研究

1) 臨床現場における寛解導入率の推移：山中班員は東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター通院中のRA患者を対象に前向き観察研究IORRAを実施している。IORRAは東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センターを受診中のすべてのRA患者に対する前向き観察研究であり、2000年10月から開始し、年2回の調査を7年間継続している。医師評価、患者評価、臨床検査の3ドメインを統合して実施しているが、患者調査用紙の回収率は毎回98%以上で、選択バイアスは極力除かれている。患者の疾患活動性はDAS28で評価し、DAS28>5.1を高活動性群、3.2-5.1を中等度活動性群、<3.2を低活動性群、また $\leq 2.6$ を臨床的寛解と定義した。機能障害度は世界標準として用いられるHAQ (Health Assessment Questionnaire)の科学的に検証された日本語版であるJHAQを用いた。この間のDAS28による寛解導入率は、2000年10月(n=3176)には、わずか8.5%であったものが、2006年10月(n=4839)には26.8%にまで上昇した。一方、機能障害を示すJHAQの平均は、2000年10月の0.80から

2006年10月の0.75と軽度な改善にとどまったが、JHAQは罹病期間に大きく影響されるため、罹病期間で補正すると2000年の0.78から2006年の0.68まで改善していることが明らかになった。

- 2) 生物学的製剤の市販後全例調査：インフリキシマブおよびエタネルセプトの市販後全例調査が行われ、投与24週までの安全性ならびに有効性に関する情報が、これら製剤が投与された全例が登録され情報が収集された。インフリキシマブは5000例の全例調査が終了し、エタネルセプトは7091例の中間報告結果が明らかとなった。その結果、副作用はインフリキシマブ28.0%、エタネルセプト30.6%、重篤副作用は、インフリキシマブ6.2%、エタネルセプト5.7%で、重篤副作用として、肺炎、結核、ニューモシスティス肺炎等の呼吸器感染症、間質性肺病変などが報告され、そのリスク要因として、高齢者、呼吸器疾患合併者、病期進行例などが明らかにされた。
- 3) 生物学的製剤使用RA患者を対象とした疫学研究：南木班員は、『生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム〔Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety (REAL)〕』を作成し、生物学的製剤使用RA患者を対照として疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)使用RA患者に関する安全情報を収集し、薬剤の適正使用に役立てることを目的に研究を実施した。平成17年7月の登録開始から平成19年11月までに合計1144名の患者が登録され、追跡調査中である。半年以上の追跡調査が行われた生物学的製剤使用患者(B群、n=353)、生物学的製剤非使用患者(C群、n=333)のうち、SAEはB群で40件、11.7/100pt-yr、C群で26件、8.5/100pt-yr認められた。重篤な感染症はB群で18件、5.3/100pt-yr、C群で9件、2.9/100pt-yr、悪性腫瘍はB群で2

件、0.6/100pt-yr、C群で3件、1.0/100pt-yr認められた。いずれもB群とC群において統計学的な有意差は認められなかった。感染症の内訳は多岐にわたるが、呼吸器感染症がB群、C群ともに66.7%を占めた。日和見感染としては結核、ニューモシスチス肺炎、真菌症、帯状疱疹などが報告された。COX 比例ハザードモデルによる多変量解析では、生物学製剤使用は重篤な感染症発現に及ぼす影響としてハザード比 1.738 (95%CI 0.681-4.439)であり、優位な影響は及ぼさないと考えられた。DAS28 は、1.120 (95%CI 0.827-1.517)、PSL 使用量は 1.052 (95%CI 0.942-1.176)であり、いずれも有意な影響は認めなかった。年齢は 1.063 (1.022-1.105)であり、ハザード比は小さいが有意に影響を及ぼすと考えられた。B群において、感染症発症の有無を各因子間で比較すると、高齢であること、RAの罹患期間が長いこと、慢性呼吸器疾患の合併が有意に重篤な感染症の発症頻度を上げた。DAS28、MTX投与量、PSL投与量、リンパ球数、血清アルブミン値、男女差、糖尿病の合併は影響しなかった。

#### **各薬剤を用いた臨床研究**

4) MTXによる寛解導入法の検討：竹内を中心となって行なったMTXが新規に開始された210症例の臨床的検討から、有効性と関連する臨床的要因として男性が、また、山中班員が行なった研究でMTXの有効性と関連するMTHFR遺伝子多型を明らかにした。一方、埼玉医科大学総合医療センターでインフリキシマブが投与された症例の関節破壊進行度は、TSS=150であり、同様の平均罹病期間である欧米のATTRACTが、60-80前後である事と比較すると、薬物治療、特に生物学的製剤直前に使用されるMTXの使用方法に改善の余地があることが指摘されてきた。生物学的製剤投与前のMTX使用の問題点として、

(1)投与量が少ない、(2)発症後MTX投与開始までの時期が長い、(3)MTXの最高維持量までの期間が長い、などが浮き彫りにされた。これを解決するためには、短期増量プログラムが必要で、安全性に配慮したMTX投与法の検証が必要である。同時に、この成績が、一施設で行なわれたものである事、インフリキシマブ承認直後であったため、生物学的製剤が投与されるまでにMTX以外の治療選択が限られていた事、早期症例が少なかった事、などの課題が残る。今後、多施設共同によりこの点を明らかにする必要がある。

5) インフリキシマブの寛解導入法の検討：班員3施設で行なってきたRECONFIRM-2研究が明らかにされた。平均年齢53.1才、女性88%、平均罹病期間9.4年、投与前DAS28-CRPは5.5、投与前CRPは3.3mg/dlと高活動性で、平均MTX用量は7.8mg/週であった。インフリキシマブ投与410例の22週時点での寛解導入率は、27.8%、54週時点での寛解導入率は27.6%とほぼ同様に推移した。しかし、寛解導入率を経時的に観察すると38週で23.9%と約4%の落ち込みがあり、継続率でみてもこの間7%前後の無効脱落が見られた。ロジスティック回帰分析を行ない、22週、54週時点における寛解と関連する臨床パラメーターとして投与前のDAS低値や、若年者、RF陰性が明らかにされた。54週時点で2次無効と関連する臨床パラメーターとして高齢者が明らかとなった。

6) インフリキシマブ2次無効を予測するための免疫遺伝学的解析：2次無効の原因の一つが抗キメラ抗体の産生によるインフリキシマブの効果減弱であるが、抗キメラ抗体のモニタリングでその予測をすることは出来ない。2次無効に伴う注射時反応を指標として、キメラ抗体産生と関連する可能性が指摘されているFcγIII受容体の多型(nt559のG/Tによ



り 158aa が V/F) に着目し、多型を検出する方法として、モノクロナール抗体を用いたフローサイトメーター解析法、ならびに PCR 増幅による多型解析法を用いて、埼玉医大総合医療センターで検討を行なった。その結果、F/F のホモを有する症例では 16.7% に注射時反応が見られたが、V/F のヘテロ症例では、42.9% に増加し、2.6 倍リスクが高い事が明らかとなった。この検討を基に、2 次無効予測に有用か否かの多施設共同研究を推進する必要がある。

- 7) インフリキシマブ寛解導入後の中止プログラムの構築：インフリキシマブにより導入された低疾患活動性の維持に関する多施設研究は、田中班員を中心として本研究班員を中心に全国 27 施設から患者登録を実施中である。現在、低疾患活動性 (DAS28<3.2) を 6 ヶ月以上継続できた RA 患者 51 症例からインフリキシマブ中止の同意が得られた。43 例は中止が継続でき、29 例は半年以上に亘って中止が可能としている。今後、中止の継続、中止後の関節破壊の進行、中止例の DNA チップ解析をすると同時に、再燃後の患者に対するインフリキシマブ再投与の安全性を確認する。また、DNA チップ解析では、インフリキシマブによって寛解導入できた症例と TNF 阻害療法に抵抗性の症例の比較のみならず、寛解導入後長期中止例に於いて、治療前と比較して減弱、または、増強した遺伝子を解明し、病態の解析を行なう予定である。
- 8) エタネルセプトの寛解導入療法の検討：JESMR (Japanese Etanercept Switching on MTX resistant) 試験：MTX 不応例に対し、エタネルセプトスイッチ群と追加併用の 1 年後の臨床的効果、関節破壊進行度を評価する臨床試験で、各種評価法を用いた。寛解導入率、関節破壊進行度、寛解予測などを検討。目標 150 例に対し 151 例が組み入れ完了し、最終組み入れ

症例の 24 週評価が終了した。薬剤未投与 1 例、未来院 1 例を除く 149 例が解析対象となり、現時点で 142 例の患者背景が判明している。エタネルセプト単独へスイッチした群は 68 例、エタネルセプト+MTX 併用群は 74 例で、年齢 (平均年齢、単独群：58.4 才、併用群：56.4 才)、性別 (女性、単独群：87%、併用群：80%)、罹病期間 (中央値、単独群：7.0、併用群：6.3)、投与前 DAS28 (平均、単独群：5.9、併用群：5.9) と、両群間で有意差は認められなかった。次年度には、24 週目の臨床効果、54 週目の関節破壊抑制効果が明らかにされるため、MTX 不応例でエタネルセプトを開始する際のアルゴリズム構築に際して、決定的なエビデンスとなることが期待される。

- 9) 抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブによる治療：西本班員は、(1) わが国で行われた 3 つの無作為割付群間比較試験 (RCT)：第 II 相試験と 2 つの第 III 相試験 (SAMURAI、SATORI) のメタアナリシスを行い、ACR70 ならびに DAS28<2.6 達成症例の臨床的特徴を検討した。ACR70 達成者と非達成者間において、治療前の DAS28、CRP、IL-6、MMP-3 をはじめとする臨床評価項目とバイオマーカーに有意差はなく、既存の評価項目による予測は不可能であった。(2) MTX 抵抗性 RA 患者を対象としたトシリズマブによる第 III 相試験 (SATORI) のトシリズマブ群 54 例について血清中の IL-6 濃度の推移を検討した。さらに、血中 IL-6 濃度と臨床的寛解との関連について検討した。その結果、血中トシリズマブ濃度が 1mg/ml を超えると、血清中 IL-6 は上昇し、血中トシリズマブ濃度が 1mg/ml の検出感度以下になると、血清中 IL-6 は速やかに低下することが明らかとなった。そこで SATORI 試験におけるトシリズマブ投与群で、血中トシリズマブ濃度が 1mg/ml 以上を維持できた 44 症例において、血清中 IL-6 の推移を検討した

ところ、24 週時点で低下を示す症例と高値を維持する症例の 2 群に分類された。健常人に対する第 I 相試験の血中トシリズマブ濃度と IL-6 濃度の推移から血中トシリズマブ存在下での血中 IL-6 の正常値は約 35 pg/ml と推察されたことから、血中トシリズマブが 1mg/ml 以上存在する条件で、血中 IL-6 35 pg/ml 以下 (IL-6(35)) を正常化と定義した。その結果、44 例中 23 例 (52.2%) で血中 IL-6 が正常化した。DAS28<2.6 と IL-6(35) との関連については、IL-6(35) 達成例で、DAS28<2.6 非達成例 9 例 (39.1%) に対し、DAS28<2.6 達成例は 14 例 (60.9%) と、IL-6(35) を達成すると DAS28<2.6 を達成している傾向があった。また、DAS28<2.6 達成例の中では、IL-6(35) 非達成例 5 例 (26.3%)、IL-6(35) 達成例 14 例 (73.7%) と、DAS28<2.6 達成症例は、IL-6(35) も達成している傾向があった。血中 IL-6 濃度の正常化は、臨床的寛解とも相関し、病態に基づいた新しい寛解基準となる可能性が示唆された。今後、そのような症例で寛解がどのくらい長く持続するかを検討する必要がある。同時に、血中 IL-6 が正常化した症例ではトシリズマブから離脱できる可能性があり、今後検証が必要である。

### 免疫、遺伝学的研究

10) RA および RA 予後不良因子に関する遺伝学的検討: 山本班員は、インターロイキン (IL)-6, -12 や TNF- $\alpha$  など、向炎症性サイトカインの産生に影響する転写因子である IRF5 に焦点をあて、プロモーター領域、第一イントロン、3' 非翻訳領域の SNP を解析した。まず、RA と健常人コントロールのアレル頻度比較をおこなった。rs729302 は第 1 セット、第 2 セットとも有意な関連を示した。既に欧米人と韓国人の SLE で感受性が認められ、スプライシングに影響を与えるとされている第一イントロンの rs20004640 は我々の日本

人 RA では関連が認められなかった。3' 非翻訳領域の SNP である rs2280714 は IRF5 の発現に影響を与えるとされ、一部の SLE コホートで関連が報告されているが、我々の RA サンプルでは弱い関連が認められたのみであった。rs729302 について、さらに検討し、AA+AC 対 CC のオッズ比が 1.67 で、AA 対 AC+CC のオッズ比が 1.19 であることから、常染色体優性として働いていることが推測された。次に連鎖解析を行ったところ、欧米人とは若干ことなることが判明した。

さらに RA の遺伝要因で最大の HLA-DRB1 とのエピスタティックな関係を検討するために、SE が陽性群と陰性群に分けて検討したところ、rs729302 と RA との関連は SE 陰性群で OR が 1.50、SE 陽性群で OR が 1.11 で、陰性群で関連が強いことが判明した。今後、予後不良 RA 症例との関連を解析予定である。

11) 川上班員は、予後不良因子である抗 CCP 抗体の対応抗原であるシトルリン化の誘導に関する検討を行い、ATRA 刺激で HL-60 細胞株は CD11b 陽性の好中球形質に分化し、その過程で CaMKII  $\gamma$  (RT-PCR)、PADI4 (RT-PCR と WB)、シトルリン化蛋白 (WB) 発現が誘導されることを明らかにした。HL-60 細胞株を用いる実験系は、シトルリン化蛋白 (抗原) の発現制御機序解析に有用と考えられた。

### 寛解導入を目指す画像評価研究

12) 生物学的製剤治療効果予測における治療直前全身関節造影 MRI の有用性評価: 渥美班員は、治療前に全身関節造影 MRI が施行された関節リウマチ患者 9 例 (エタネルセプト; 7 例、インフリキシマブ; 2 例) で、生物学的製剤治療直前の MR 画像を評価することにより治療効果予測が可能かどうかを検討した。DAS28 の評価で使用される 28 関節のうち、両肘関節を除いた 26 関節 (9 例で 234 関節) を対象とした。導入前の MRI 所見で陽性関節数は

41 (17%)であった。一方で腫脹関節数は63 (26%)、疼痛関節数は90 (38%)であった。MRI と腫脹・疼痛関節の一致率は各々73%と69%であった。腫脹関節のうちMRIで関節炎があったのは20関節(31%)で、疼痛関節のうちMRIで関節炎があったのは29関節(32%)であった。2. 治療前のDAS28は4.98-8.29(平均7.62)、14週後のDAS28は2.24-5.32(平均3.30)で、効果判定は、有効が4例、やや有効4例、効果なしが1例であった。MRIの罹患関節数は上記の26関節で検討した。MRI上の罹患関節数は2から7で、DAS28の有効程度と罹患関節数には相関はなかった。骨髄浮腫は6例で認められたが、治療効果との関連はなかった。手根部の圧潰は4例で認められたが、治療効果との関連はなかった。特定の関節の罹患が治療効果に関連するような傾向も見出せなかった。MRIの陽性関節数は、腫脹関節数や疼痛関節数と比較して少なかったが、腫脹や疼痛が必ずしも巨視的な滑膜増生に起因するわけではないことが示唆された。逆にMRIで陽性であっても、腫脹や疼痛のない関節も少なからず存在し、腫脹・疼痛の評価から滑膜炎を有する関節を予測することは困難と考えられた。MRIでの罹患関節数、部位、骨髄浮腫の有無、手根骨圧潰の有無のいずれも治療効果との関連は乏しいと考えられた。ただし、今回の検討では症例数が限られており、症例は大部分(9例中8例)が「有効」と「やや有効」で、「無効」が1例のみであり、今後さらに症例を蓄積して検討することで、「有効」群と「無効」群の特徴づけを試みる必要があると考えられた。

- 13) コンパクトMRI装置を用いた関節リウマチの早期診断および治療評価に関する検討：住田班員は、コンパクトMRI装置によるRAの早期診断、生物学的製剤の治療判定の可能性について検討した。生物学

的治療を受けた症例において、X線画像では描出できない軟部炎症所見や小さな骨びらの改善を検出しえた。コンパクトMRI装置では、ACRのRA診断基準を満たさない患者において、RAへの進展を予測する所見の検出に有用であった。また、コンパクトMRI装置による画像は、生物学的製剤の治療判定に有用であり、drug freeへの方向性を決定する補助的な所見となりうると考えられた。今後、さらに症例を増やし、prospectiveな検討によるコンパクトMRI検査の疾患特異性についても検討していきたい。

#### (倫理面への配慮)

個人情報、その外部への持ち出しを厳重に禁止し、遺伝子解析に使用する検体、試料はコード化し匿名とする。また、生命倫理に関してはこの研究の趣旨を充分説明し提供者の自由意思によるインフォームド・コンセントを取得するものとする。試料の遺伝子解析にヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守し、平成15年2月28日埼玉医科大学倫理委員会の承認を得た。

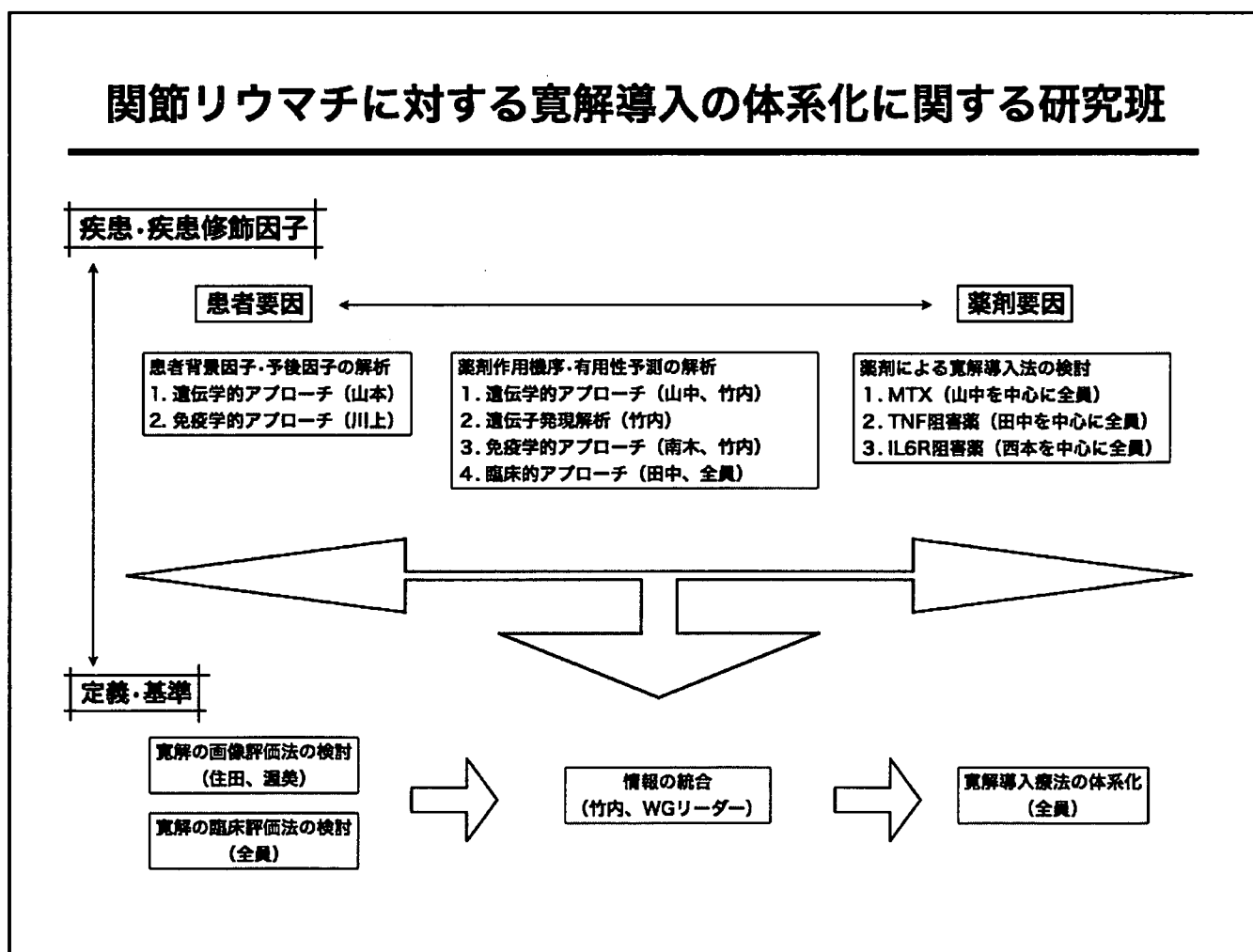
#### D. 考察・結論

我国の関節リウマチ治療は、ここ数年飛躍的に進歩し、寛解導入率も30%前後までに向上した。その背景には、MTXを初めとした強力な抗リウマチ作用を有する薬剤が、より多くの症例に発症早期から使用されてきたこと、ならびに2003年以降の生物学的製剤導入がある。しかし、生物学的製剤導入前の関節破壊は、高度に進行しておりすでに非可逆的な機能障害を呈している症例も少なくない。そこで、MTXの短期増量プログラムを確立し、MTXによる最大限の治療効果を引き出すための方策が必要である。一方、MTXでコントロール不十分な症例に対して生物学的製剤を早期に導入すれば、寛解率はさらに

30%前後上乗せすることが可能である事が、我国で承認された2剤のTNF阻害薬で明らかにされた。その場合、インフリキシマブはMTXが必須のため追加併用となるが、エタネルセプトに関してはMTXを中止しエタネルセプトにスイッチしても開始16週後の臨床的効果が変わらないとする欧米での報告があった(ADORE研究)。今回、日本において24週目の臨床評価、ならびに48週目の関節破壊抑制効果を検証するJESMR試験が行なわれ目標症例が登録され、最終登録症例が24週目の観察を終えた。この結果が得られれば、エタネルセプトによる寛解導入に向けた新たなエビデンスとなり、平成20年度に判明するその結果が期待される。さらに寛解維持率を向上させる工夫、寛解導入持続例に

おける中止プログラムの検証が行なわれ、有望な結果が得られている。一方、TNF以外を標的とする新規治療薬としてIL-6受容体抗体トシリズマブが、MTX非併用で60%前後の高い寛解導入率を示す事が我国で行なわれた治験(SAMURAI研究)で明らかとなり、今後、その位置づけを検討する必要がある。生物学的製剤投与までのタイムラグを減らすため、予後不良例を予測する試みが免疫遺伝学的アプローチによって進められ、同時に、臨床的寛解から真の寛解へと導く際の評価法としてMR検査を含めた新たな画像診断法の検討が行われている。

これらの情報を統括することによって、エビデンスに基づいた寛解導入の体系化が可能になると考える。



## F. 健康危険情報

特に無し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, Nakamichi I, Ikeda JI, Tomita Y, Nakatsuka SI, Tamaru JI, Iizuka A, Takeuchi T, and Aozasa K. Lymphoproliferative disorders in Rheumatoid Arthritis: Clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheum* 34: 322-331, 2007.
2. Kameda H, Okuyama A, Tamaru J, Itoyama S, Iizuka A, and Takeuchi T. Lymphomatoid granulomatosis and diffuse alveolar damage associated with methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheum* 26: 1585-9, 2007.
3. Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, and Takeuchi T. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM) *Mod Rheum* 17:28-32, 2007.
4. Nagasawa H, Kameda H, Amano K, and Takeuchi T. MMP-3. *APLAR J Rheum* 10: 299-295, 2007.
5. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata Murata N, van der Heijde D, and Kishimoto T. The SAMURAI Study: Study of Active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor - Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-Ray Reader-Blinded Randomized Controlled Trial of Tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 66: 1162-7, 2007.
6. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai Y, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, and Koike T. Post-marketing Surveillance of the Safety Profile of Infliximab in 5,000 Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*, 67: 189-94, 2008.
7. Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, Matsuda K, Ando S, Ogasawara M, Inaba N, Abe T, Ito S, and Takeuchi T. Monitoring of cDNA microarray profile in peripheral blood during infliximab treatment of Rheumatoid Arthritis patients. *Rheumatology in press*.
8. Kameda H, and Takeuchi T. Platelet-Derived Growth Factor as a Therapeutic Target for systemic autoimmune diseases. *Drug Target Insight* 2: 1-9, 2007.
9. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Iikuni N, Nawata M, Kameda H, Shinozaki M, Iwata S, and Amano K, and Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical and radiographic outcomes (RECONFIRM-II). *Mod Rheum in press*.
10. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, and Miyasaka N. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheum* 17:451-458, 2007.

### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Takeuchi T, K. Minato, M. Togo, Y. Nogami, T. The safety and efficacy

- profile of infliximab treatment in patients using glucocorticoids with rheumatoid arthritis: Results from the post marketing surveillance study in Japan. EULAR 2007 - Barcelona, Spain - 13-16 June 2007
2. A. Okuyama, N. Sekiguchi, H. Kameda, K. Amano, Takeuchi T. Correlation among the values of measures included in the American College of Rheumatology core set in oInfliximab-treated Japanese patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2007 - Barcelona, Spain - 13-16 June 2007
  3. Takeuchi T., K. Minato, M. Togo, Y. Nogami, T. Koike. Orthopedic surgery during ongoing infliximab therapy is not associated with an increase in serious adverse drug reactions: Results from the post marketing surveillance study in Japan. EULAR 2007 - Barcelona, Spain - 13-16 June 2007
  4. Takeuchi T., Y. Tatsuki, S. Murakami, Y. Nogami, T. Koike. Serious infectious diseases associated with infliximab treatment in 5,000 Japanese rheumatoid arthritis patients followed prospectively in the post-marketing surveillance study(PMS). EULAR 2007 - Barcelona, Spain - 13-16 June 2007
  5. C. Kumazawa, K. Shiraishi, K. Tsuzaka, Takeuchi T. A negative role of a unque integrin alpha $\beta$ 7 on proliferative capability of human T cell line. EULAR 2007 - Barcelona, Spain - 13-16 June 2007
  6. Takeuchi T., Y. Tatsuki, S. Murakami, Y. Nogami, T. Koike. Influence of the dose of MTX on the safety and efficacy profile of infliximab treatment in the post-marketing study(PMS) in Japan. EULAR 2007 - Barcelona, Spain - 13-16 June 2007
  7. N. Nishimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, Takeuchi T., J. Azuma, T. Kishimoto. Lon-term safety and efficacy of TOCILIZUMAB (an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody) in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2007 - Barcelona, Spain - 13-16 June 2007
  8. J. Hashimoto, P. Garnero, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, Takeuchi T., N. Murata, H. Yoshikawa, N. Nishimoto. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (TOCILIZUMAB) is effective in suppression of radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis, regardless of baseline levels of the predictors: SAMURAI EULAR 2007 - Barcelona, Spain - 13-16 June 2007
  9. H. Kameda, K. Amano, H. Nagasawa, H. Ogawa, N. Sekiguchi, H. Takei, Takeuchi T. Hi-dose glucocorticoid-induced osteoporotic vertebral fracture and osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic rheumatic diseases. EULAR 2007 - Barcelona, Spain - 13-16 June 2007
  10. Katsuya Suzuki, Hideto Kameda, Kouichi Amano, Hayato Nagasawa, Naoya Sekiguchi, Hirofumi Takei, Eiko Nishi, Ayumi Okuyama, Hiroe Ogawa, Kensei Tsuzaka, Takeuchi T. Efficacy and Safety of Tacrolimus in Patients with Rheumatic Disease: Appropriate Clinical Application for Various Rheumatic Conditions ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2007 Boston, MA, November 6-11

11. Takao Koike<sup>1</sup>, Masayoshi Harigai<sup>1</sup>, Shigeko Inokuma<sup>1</sup>, Kazuhiko Inoue<sup>1</sup>, Naoki Ishiguro<sup>1</sup>, Jyunnosuke Ryu<sup>1</sup>, Takeuchi T, Yoshiya Tanaka<sup>1</sup>, Hisashi Yamanaka<sup>1</sup>, Michio Suzukawa<sup>2</sup>, Koichi Fujii<sup>2</sup>, Bruce Freundlich Safety Outcomes from a Large Japanese Post-Marketing Surveillance for Etanercept ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2007 Boston, MA, November 6-11
12. Hideto Kameda, Miyuki Suzuki, Hironobu Ishigami, Hiroya Sakai, Tohru Abe, Takeuchi T. Morphological Alteration and Proliferation of Synovial Fibroblast-like Cells in 3-Dimensional Culture are Induced by Platelet-derived Growth Factor and Inhibited by Imatinib Mesylate ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2007 Boston, MA, November 6-11
13. Yoshihiko Tatsuki<sup>1</sup>, Masanori Togo<sup>1</sup>, Seiichi Murakami<sup>1</sup>, Takeuchi T, Takao Koike<sup>3</sup>. The Efficacy of Infliximab Treatment in 5,000 Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from the Post Marketing Surveillance Study in Japan ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2007 Boston, MA, November 6-11
14. Toshiro Yano<sup>1</sup>, Masanori Togo<sup>1</sup>, Seiichi Murakami<sup>1</sup>, Takeuchi T, Takao Koike<sup>3</sup>. e Safety of Re-infusion of Infliximab in RA Patients: Results from the Post-Marketing Surveillance (PMS) in Japan ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2007 Boston, MA, November 6-11

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

### Ⅲ. 分 担 研 究 報 告 書



厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

IRF5の一塩基多型と関節リウマチの疾患感受性

分担研究者 山本 一彦 東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 教授  
分担協力者 島根 謙一、高地 雄太、鈴木 亜香理、山田 亮  
理化学研究所遺伝子多型研究センター

**研究要旨**

関節リウマチ（RA）の寛解導入のためのテーラーメイド医療のためには疾患感受性遺伝子の検索は重要である。我々は全身性エリテマトーデスの疾患感受性遺伝子として報告され、炎症に関連する IRF5 の遺伝子多型を検討し、HLA-DRB1 の SE 陰性群で IRF5 の 1 つの遺伝子多型が関連することを見いだした。RA の病型の違いを遺伝子多型で分類できる可能性が明らかになった。

**A. 研究目的**

関節リウマチ（RA）の寛解導入を目指す上で、疾患感受性遺伝子の違いによる病型や治療法に対する反応性、副作用などの違いをあらかじめ知って治療法を選択するという、いわゆるテーラーメイド医療は重要である。さらに我々の研究を含めて、疾患感受性遺伝子には疾患を超えて自己免疫疾患の共通なものがある一方、民族差があることも判明している。例えば、PTPN22、CTLA4 や FCRL3 などは RA と全身性エリテマトーデス（SLE）に共通する疾患感受性遺伝子である。しかし、欧米人で認められている PTPN22 の疾患関連の一塩基多型（SNP）が日本人には存在しないことが明らかになっている。

今回は、interferon regulatory factor（IRF）ファミリーの一つであり、全身性エリテマトーデス（SLE）の疾患感受性遺伝子として報告され、インターロイキン（IL）-6、-12 や TNF- $\alpha$  など、向炎症性サイトカインの産生に影響する転写因子である IRF5 に焦点を絞り、日本人集団での RA の疾患感受性を検討した。

さらに、RA の遺伝子要因の中で最も寄与の

高い HLA-DRB1 のシェアードエピトープ（SE）による層別化を行い、それぞれの群での検討も行った。

**B. 研究方法**

SLE の疾患感受性が報告されている IRF5 の 3 つの一塩基多型（SNP）を選択した。それぞれプロモーター領域（rs729302）、第一イントロン（rs20004640）、3' 非翻訳領域（rs2280714）の SNP である。RA 患者と健常人の比較を 2 つのセットで行った。第 1 セットは RA 830 例、健常人 658 例。第 2 セットは RA 1112 例、健常人 940 例である。TaqMan 法により遺伝子型を決定した。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノムを用いた解析を含むことから、ヒトゲノム解析・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則り、倫理委員会の審査を経た上で、研究を遂行した。

**C. 研究結果**

まず、RA と健常人コントロールのアレル頻度比較をおこなった。rs729302 は第 1 セット、

第2セットとも有意な関連を示した。既に欧米人と韓国人のSLEで感受性の認められ、スプライシングに影響を与えるとされている第一イントロンのrs20004640は我々の日本人RAでは関連が認められなかった。3'非翻訳領域のSNPであるrs2280714はIRF5の発現に影響を与えるとされ、一部のSLEコホートで関連が報告されているが、我々のRAサンプルでは弱い関連が認められたのみであった。

rs729302について、さらに検討し、AA+AC対CCのオッズ比が1.67で、AA対AC+CCのオッズ比が1.19であることから、常染色体優性として働いていることが推測された。次に連鎖解析を行ったところ、欧米人とは若干ことなることが判明した。

さらにRAの遺伝要因で最大のHLA-DRB1とのエピスタティックな関係を検討するために、SEが陽性群と陰性群に分けて検討したところ、rs729302とRAとの関連はSE陰性群でORが1.50、SE陽性群でORが1.11で、陰性群で関連が強いことが判明した。

#### D. 考察

IRF5はTLR-MyD88のシグナル伝達経路の下流に位置しており、IL-6、IL-12やTNF- $\alpha$ などの向炎症性サイトカインを誘導することから、RAの病態に重要であると考えられている。しかし、欧米でのデータでは、SLEに関連したIRF5のSNP(rs2004640とrs2280714)はRAには関連していないとのデータであった。rs729302については、SLEで弱い相関が報告されているが、欧米のRAでは相関が認められていなかった。rs729302自体はIRF5の基本的な発現に影響を与えていないのではないかとの報告もあり、これと強く連鎖した別の遺伝子多型が真の疾患関連である可能性はあり得ると考えられる。今回の結果が、疾患の違いなのか、民族差なのかをさらに調べる必要がある。

HAD-DRB1のSEはRAの最大の遺伝要因だけでなく、関節炎の重症度とも相関し、また抗

CCP抗体の産生とも相関する。T細胞を介した抗原特異的応答が密接に関与する可能性がある。一方、SE陰性のRAは抗CCP抗体は陰性のことが多く、SE陽性のRAとは異なった病型であるとも指摘されている。この点でサイトカイン産生に働くIRF5の遺伝子多型がSE陰性のRAと強く関連することは、RAの多様性ととも、RAの一つのタイプがこの遺伝子多型で規定されていることを示唆するものである。

#### E. 結論

サイトカイン産生に関与するIRF5の遺伝子多型がHAL-DRB1のSE陰性の日本人RAと関連することを示した。寛解導入を目指す治療を考える上での、今後のテーラーメイド医療に重要な情報を提供するもとと考える。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Yamamoto K, Okamoto A, Fujio K. Antigen-specific immunotherapy for autoimmune diseases. *Expert Opin Biol Ther.* 7:359-367, 2007.
- Okunishi K, Dohi M, Fujio K, Nakagome K, Tabata Y, Okasora T, Seki M, Shibuya M, Imamura M, Harada H, Tanaka R, Yamamoto K. Hepatocyte growth factor significantly suppresses collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol.* 179:5504-5513, 2007.
- Fujio K, Okamura T, Okamoto A, Yamamoto K. T cell receptor gene therapy for autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 10:222-232, 2007.
- Yamamoto K, Yamada R. Lessons from a Genomewide Association Study of Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 357:1250-1251, 2007

• Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. IL-17B and IL-17C are associated with TNF-alpha production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. J Immunol. 179:7128-36, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

## 2. 学会発表

特になし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## IL-6 阻害治療による関節リウマチ患者の寛解導入の可能性の検討に関する研究

分担研究者 西本憲弘 大阪大学大学院生命機能研究科免疫制御学講座 教授

### 研究要旨

ヒト化抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）は、関節リウマチ（RA）の治療に有効であり、過半数の患者さんが臨床的寛解を得られる。トシリズマブにより、血中 IL-6 が低下し正常化すれば、それは真の疾患活動性の消失（真の寛解）を意味し、トシリズマブの投与は不要になる可能性がある。トシリズマブ治療に伴う血中 IL-6 の濃度の推移を検討したところ血中 IL-6 が低下する症例があった。また、血中 IL-6 正常化は、臨床的寛解とも相関した。以上より、血中 IL-6 濃度の正常化は、病態に基づいた新しい寛解基準となる可能性が示唆された。また、血中 IL-6 が正常化する症例ではトシリズマブから離脱できる可能性がある。

### A. 研究目的

ヒト化抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）は、関節リウマチ（RA）の症状を改善するばかりでなく、関節破壊の抑制効果においても従来の抗リウマチ薬に比べて優れていることが明らかになった。また、トシリズマブ治療により過半数の患者さんが EULAR 基準に基づく臨床的寛解を得られることもわかった。そのような状況下、トシリズマブ治療を止めても臨床的寛解が維持できるか（トシリズマブ治療から離脱できるか）否かを明らかにすることは、IL-6 阻害療法の位置づけを考える上で重要な問題である。トシリズマブは IL-6 受容体をブロックするが、IL-6 そのものの産生を直接は阻害しない。したがって、トシリズマブ投与によって、受容体を介した IL-6 の消費は阻害され、血中 IL-6 濃度は高値となる。もし、血中 IL-6 が低下し正常化すれば、それは真の疾患活動性の消失（真の寛解）を意味し、トシリズマブの投与は不要になると考えられる。そこで、①臨床的寛解の達成症例のトシリズマブ治療導入前における臨床的特徴をメタアナリシスにより明らかにする。②トシリズマブ治療に伴う血中 IL-6 の濃度の推移

から真の寛解導入の可能性を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

①わが国で行われた 3 つの無作為割付群間比較試験（RCT）：第Ⅱ相試験と 2 つの第Ⅲ相試験（SAMURAI、SATORI）のメタアナリシスを行い、ACR70 ならびに DAS28<2.6 達成症例の臨床的特徴を検討した。②MTX 抵抗性 RA 患者を対象としたトシリズマブによる第Ⅲ相試験（SATORI）のトシリズマブ群 54 例について、トシリズマブ治療前後での血清中の IL-6 濃度の推移を検討した。さらに、血中 IL-6 濃度と臨床的寛解との関連について検討した。

（倫理面への配慮）

臨床試験は GCP に準拠して行った。患者のインフォームドコンセントを得た上で検査を行った。患者情報に関しては、治療施設・氏名・生年月日・住所などの情報を一切削除し、匿名化の下に行った。

### C. 研究結果

①ACR70 ならびに DAS28<2.6 達成症例の臨