

関節リウマチにおける分子標的薬を用いた臨床・免疫情報に基づく precision medicine に関する研究

田中良哉

産業医科大学医学部 第1内科学講座

【研究の背景】

関節リウマチ等の自己免疫疾患は、臨床的、分子的に高い heterogeneity が存在するために、免疫難病とされてきた。しかし、分子標的治療として8種類の生物学的製剤と5種類の JAK 阻害薬が承認され、寛解導入を可能として、関節破壊の進行を制御できるようになった。一方、どの薬剤も寛解導入率は約 3-4 割であり、薬剤の使い分けについては不詳である。有効性、安全性、経済性の観点からも、症例に応じた最適な薬剤の選択が喫緊の課題である。

【目的】

代表的な自己免疫疾患である関節リウマチ患者について、末梢血リンパ球の免疫フェノタイプの相違により層別化し、疾患の不均質性を越えた最適な分子標的薬の選択、プレシジョン・メディシンの展開を目的とする。

【方法】

1. 当科の FIRST レジストリより約 800 名の関節リウマチ患者末梢血リンパ球の細胞表現型を NIH/FOCIS が Human Immunology Project として提唱した抗体セット、及び、ケモカイン受容体抗体を含む独自の抗体セットを用いて総数約 50 の抗体で免疫担当細胞を染色し、8 カラーフローサイトメトリーで解析した。
2. 得られた膨大なデータに対して、分散共分散行列を使って主成分分析を行い、さらに Ward 法を用いて統計解析してデンドログラムから階層クラスターを作成し、免疫フェノタイプの相違により関節リウマチ患者を幾つかのグループに分けることを試みた。

【結果】

1. 224 名の RA 患者が本研究に参加した。ベースラインでの疾患活動性は SDAI 27.4 であった。
2. RA では健常人に比して CD4+ effector T 細胞、Activated Tfh 細胞、Effector (double negative) B 細胞、plasmacytoid DC が増加した。
3. 末梢血免疫フェノタイプのクラスター解析により、免疫学的異常に乏しい群(A群)、強い群(B群)、非常に強い群(C群)に三分できた。
4. C3 群では、Effector B 細胞と plasmablast の上昇が見られ、さらに、Th17/Tfh dominant 群、Treg/Tfh dominant 群に分けられた。
5. この2群の疾患活動性は同等だったが、治療反応性は Th17/Tfh dominant group ではアバタセプトが、Tfh/Treg dominant group ではトシリズマブが効果を認める傾向が見られた。

【考 察】

分子標的薬を導入した関節リウマチ 5000 症例以上を当科の FIRST registry に登録し、臨床情報、DNA・血液・血清を保存し、治療後の経時的モニタリングを実施している。分子標的薬では世界最大規模のレジストリと評価されている。今回、関節リウマチの臨床情報と免疫情報を基盤とした分子標的薬の使い分けの可能性が示唆された。今後は、臨床情報、免疫フェノタイプ情報、サイトカイン情報を in silico 統合解析して、これらを組み合わせたアルゴリズムを決定し、分子標的薬(TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、T 細胞選択的共刺激調節剤、JAK 阻害薬)ごとの寛解導入率算定モデルを策定する。さらに、アルゴリズムに基づいて選択された分子標的薬を使用した症例が、選択されなかった他の分子標的薬を使用した症例よりも有効性が高いかをレトロスペクティブに統計的に検証する予定である。以上の研究から、プレシジョン・メディシンが可能となれば、分子標的薬治療による高い有効性、安全性、経済性が得られるはずである。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

臨床情報や免疫フェノタイプ情報の邂逅により寛解導入率算定モデルに基づき、疾患の不均質性を超えた最適な分子標的薬の選択、プレシジョン・メディシンが可能となれば、分子標的薬治療による高い有効性、安全性、経済性が得られ、効率的な治療展開、医療経済改善に資するとともに、多くの免疫難病の治療戦略への応用の基盤になるものと期待される。

【参考・引用文献】

1. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea J, Nakayama S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol* (2022) 18, 133-145
2. Miyagawa I, Tanaka Y. Dawn of precision medicine in psoriatic arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 18;9:851892
3. Miyagawa I, Nakayama S, Ueno M, Miyazaki Y, Ohkubo N, Inoue Y, Kubo S, Tanaka Y. Precision medicine based on the phenotypic differences in peripheral T helper cells in patients with psoriatic arthritis: One year follow-up outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 27;9:93493