慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	関節リウマチにおける関節破壊予測因子の同定とテーラーメイド治療の実現
Sub Title	Factors to identify rapid progressive joint destruction and to predict effectiveness of drugs in rheumatoid arthritis
Author	金子, 祐子(Kaneko, Yuko)
Publisher	
Publication year	2014
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2013.)
JaLC DOI	
Abstract	

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２６ 年　 ５ 月 ２１ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2011～2013
課題番号：２３７９１１２０

研究課題名（和文）関節リウマチにおける関節破壊予測因子の同定とテーラーメイド治療の実現

研究課題名（英文）Factors to identify rapid progressive joint destruction and to predict effectiveness of drugs in rheumatoid arthritis

研究代表者
金子　祐子（Kaneko, Yuko）

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：６０３１７１１２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　2,800,000円、（間接経費）　840,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は，関節破壊急速例抽出と治療反応性を予測する因子の同定を目標とした．メソトレキセート使用で，血漿IL-6濃度が有意に低下し，1年後のIL-6濃度が関節破壊進行と有意に関連しすること，遺伝子解析でFCRL3 promotor領域のTRAF1 (16860A/G)のmajor alleleがTNF阻害薬の治療反応性と関連することを報告した．また，末梢血CD14+16+，CD14+CCR2+単球比率の増加がみられ，CD14+CD16+単球比率はMRI上骨髄浮腫，1年後の関節破壊進行と関連することを示した．これら因子から，節破壊急速進行例の抽出と薬効予測についての可能性を示した．

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to identify factors to predict rapid progressive joint destruction and effectiveness of drugs in rheumatoid arthritis. We demonstrated a significant (p<0.001) reduction of plasma IL-6 but not TNFa during MTX treatment, and that the post-treatment IL-6 level was a strong indicator of radiographic progression. We showed that TRAF1 (+16860A/G) was associated with the clinical response to anti-TNF treatment. Moreover, we showed the population of CD14+CD16+ increased in peripheral blood, and they were related with the rapid radiological progression. Our study indicated the possibility that those factors may enable us to implement personalized treatment.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、膠原病・アレルギー内科学

キーワード：関節リウマチ　関節破壊　薬剤効果予測

１．研究開始当初の背景

関節リウマチ(RA)は全身の関節滑膜増殖と破壊性関節炎を特徴とし，著しい ADL 障害をきたす疾患である．近年，診断法や生物学的製剤を代表とする治療法が著しく進歩し，診断早期から強力に治療し完全寛解導入が治療の目標となった．しかし，関節破壊進行は個人差が大きく従来の抗リウマチ薬でコントロール可能な症例が存在することや，生物学的製剤には感染症や新たな自己免疫疾患，価格など様々な問題点があることから，関節破壊機序を解明し，予後不良患者や薬剤事前効果を予測することは大きな課題である．

２．研究の目的

新規無治療 RA 患者を対象として関節破壊機序を追究し，予後不良因子・薬剤有効性予測因子の同定，さらにテーラーメイド治療の実現を目的とする．

３．研究の方法

(1) 新規未治療 RA 患者から採取した血液から比重遠心法によって単核球，多核白血球を分離し，flow cytometry 3-color 解析を用いて，得られた単核球を，T，B，NK 細胞 population に分画する．

(2) 血漿を分離し，cytokine-chemokine multiplex を利用して IL-1b，soluble TNF receptor II，IL-8，IL-6，IL-10，INF-g，MCP-1，TNFαについて経時的に測定．

(3) 分離した多核白血球から DNA を抽出し，ＨＬＡマッピングにより DR4, shared epitope 保有の有無および TaqMan SNP genotyping assay を用いて遺伝子 FCRL3 promotor 領域に存在する rs7528684 (169A/G)を同定，Fcγ receptor IIIB NA1/2 を同定した．

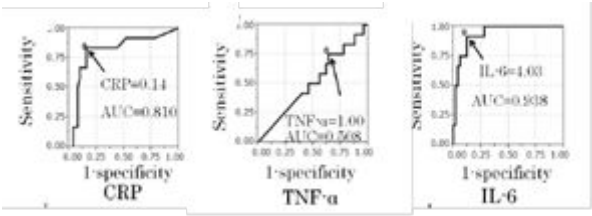
(4) 臨床情報，治療および経時的 X 線写真から読影された modified Sharp Score 等と，測定した因子を線形分析．

４．研究成果

(1)Methotrexate の薬効と関節破壊急速進行の予測因子

少量間歇的 methotrexate（MTX）投与は，RA 治療のアンカードラッグと位置付けられ，現在でも中心的薬剤であるが，RA に対する有効性の機序は不明点が多い．研究者らは，新規無治療 RA 患者に対して MTX を治療前および治療 54 週後のサイトカイン測定を行い，血漿 TNFα濃度は変化を認めなかったのに対し，IL-6 は有意な減少を認め，MTX の薬効として IL-6 が重要なキーサイトカインである可能性を報告した．さらに MTX 開始１年後に血漿 IL-6 が十分抑制されていない患者では関節破壊進行が早いことが示され，特に Clinically relevant rapid progression (CRRP) を従属変数とした ROC 解析を行うと，MTX 治療後血漿 IL-6 はカットオフ値 4.03 pg/ml で AUC 0.94 と非常に高く，AUC 0.81 であった CRP カットオフ値 0.14 mg/dl，DAS28 カットオフ値 2.83 より，遥かに高い精度で CRRP を識別しうることから，治療予後予測因子となることが示された(図 1)．

図１



(2)TNF receptor associated factor 1 関連 single nucleotide polymorphisms による抗 TNF 阻害薬有効性予測

TNF 阻害薬で 24 週以上治療された RA 患者の血液から DNA を分離し，TNF receptor associated factor (TRAF)-1(+16860A/G)を同定し，TNF 阻害薬に対する有効性を SNP との関連性を検討し，AA，AG，GG genotype3 群について治療前の疾患活動性に差を認めなかったが，GG genotype 群は EULAR 改善度で poor response の割合が高く(オッズ比 7.4，95%信頼区間 1.5-37.5)．non responder は G allele を高率に保有していた(オッズ比 3.5，95%信頼区間 1.4-9.0)．また TRAF1 遺伝子は，GG genotype を有する健康成人の CD14+単球でより高率に発現していることを報告し，薬剤投与前の TNF 阻害薬有効性予測の可能性を示した．

(3) Fcγ receptor IIIを介した TNF 阻害剤に対する過敏反応予測

アダリムマブ投与歴がある RA 患者の血液から DNA を分離し，Fcγ receptor IIIB の遺伝子多型を NA1/NA2 について同定した．アダリムマブで過敏反応を示した患者のうち 75%は，NA1/NA1 genotype を報告し(表 1)，NA1 保有は過敏反応に関連する独立危険因子であり，過敏反応予測の可能性を示した．

表１

Fcγ receptor IIIB	過敏反応
NA1/NA1	75%
NA1/NA2	12.5%
NA2/NA2	12.5%

これらの結果から，RA の関節破壊急速進行例の同定すること，TNF 阻害薬の有効性および過敏反応を予測し，患者を個々に層別化して治療方針を決定することの実現可能性が示された．

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計　11　件）
主要な論文
1) Izumi K, Kaneko Y, Yasuoka H, Seta N, Kameda H, Kuwana M, Takeuchi T. Tocilizumab is clinically, functionally, and radiographically effective and safe either with or without low-dose methotrexate in active rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: A single-center retrospective cohort study (KEIO-TCZ study) at week 52. Mod Rheumatol. 2014 (査読有) [in press]
2) Kaneko Y, Hanaoka H, Hirakata M, Takeuchi T, Kuwana M. Distinct arthropathies of the hands in patients with anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies: usefulness of autoantibody profiles in classifying patients. Rheumatology (Oxford). 2014(査読有) [in press]
3) Nishimoto T, Seta N, Anan R, Yamamoto T, Kaneko Y, Takeuchi T, Kuwana M. A single nucleotide polymorphism of TRAF1 predicts the clinical response to anti-TNF treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:211-7.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24321457 (査読有)
4) Kaneko Y, Kondo H, Takeuchi T. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism remission criteria for rheumatoid arthritis maintain reliable performance when evaluated in 44 joints. J Rheumatol.2013;40:1254-8.doi: 10.3899/jrheum.130166. (査読有)
5) Nishina N, Kaneko Y, Kuwana M, Hanaoka H, Kameda H, Mikami S, Takeuchi T. Reduction of plasma IL-6 but not TNF-α by methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a potential biomarker for radiographic progression. Clin Rheumatol. 2013;32:1661-6. doi: 10.1007/s10067-013-2309-0. (査読有)
6) Tanaka Y, Yamanaka H, Saito K, Iwata S, Miyagawa I, Seto Y, Momohara S, Nagasawa H, Kameda H, Kaneko Y, Izumi K, Amano K, Takeuchi T. Structural damages disturb functional improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept. Mod Rheumatol.2012;22:186-94.doi:10.1007/s10165-011-0510-z. (査読有)
7) Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, Sato E, Saito K, Kaneko Y, Fukuyo S, Kurasawa T, Hanami K, Kameda H, Yamanaka H. Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). Mod Rheumatol. 2012;22:327-38.doi: 10.1007/s10165-011-0516-6(査読有)
8) Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, Sato E, Saito K, Kaneko Y, Fukuyo S, Kurasawa T, Hanami K, Kameda H, Yamanaka H. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients-REACTION 52-week study. Rheumatology(Oxford) 2011;50:1908-15.doi: 10.1093/rheumatology/ker221.(査読有)
9) Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Rheumatology(Oxford)2011;50:1268-74.doi: 10.1093/rheumatology/keq442. (査読有)

〔学会発表〕（計 32 件）
主要な発表
1) Yuko Kaneko, Hironari Hanaoka, Michito Hirakata, Tsutomu Takeuchi, Masataka Kuwana.Distinct arthropaties in patients with anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies: utility of autoantibody profiles in discrimination. American College of Rheumatology 77th Annual Meeting, San Diego, October 26-30, 2013
2) Tsutomu. Takeuchi, Yuko Kaneko, Tatsuya Atsumi, Yoshiya Tanaka, M. Inoh, H. Kobayashi, Koichi Amano, M Miyata, Y Murakawa, Takao Fujii, Atushi Kawakami, Hisashi Yamanaka, Kazuhiko Yamamoto, Nobuyuki Miyasaka, Tsuneyo Mimori. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study). EULAR 2013-Annual European Congress on Rheumatology, Madrid, Spain, June 12-15, 2013.
3) 仁科 直，金子 祐子，亀田 秀人，桑名 正隆，竹内 勤．関節リウマチの治療 DMARDs・NSAIDs 初発関節リウマチ患者に対するメソトレキセート治療で血漿 IL-6 は低下し、治療後 IL-6 は関節破壊のバイオマーカーとなりうる.第 57 回リウマチ学会総会，京都，平成 25 年 4 月 18 日－21 日.
4) Hayato Yamazaki, Ryoko Sakai, Ryuji Koike, Yasunari Miyazaki, Michi Tanaka, Toshihiro Nanki, Kaori Watanabe, Shinsuke Yasuda, Takashi Kurita, Yuko Kaneko, Yoshiya Tanaka, Yasuhiko Nishioka, Yoshinari Takasaki, Kenji Nagasaka, Koichi Amano, Shigeto Tohma, Makoto Dohi,

Takahiko Sugihara, Haruhito Sugiyama, Yasushi Kawaguchi, Naohiko Inase, Sae Ochi, Hiroyuki Hagiyama, Nobuyuki Miyasaka, Masayoshi Harigai. How to Assess Risks for Pulmonary Infection in Patients Receiving Immunosuppressive Treatment for Rheumatic Diseases? A Report From a Large-Scale Prospective Cohort Study. American College of Rheumatology 76th Annual Meeting, Washington, November 9-14, 2012

5) Keisuke Izumi, Yuko Kaneko, Hidekata Yasuoka, Noriyuki Seta, Hideto Kameda, Masataka Kuwana, Tsutomu Takeuchi. Lack of additive benefits of concomitant methotrexate use to tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis in daily clinical practice. American College of Rheumatology 76th Annual Meeting, Washington, November 9-14, 2012.

6) Tetsuya Nishimoto, Noriyuki Seta, Ryusuke Anan, Tatsuya Yamamoto, Yuko Kaneko, Masataka Kuwana, Tsutomu Takeuchi. A Single Nucleotide Polymorphism of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 1 Predicts Clinical Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Treatments in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology 76th Annual Meeting, Washington, November 9-14, 2012.

7) Naoshi Nishina, Hideto Kameda, Yuko Kaneko, Masataka Kuwana, Tsutomu Takeuchi. Interleukin-6 As a Biomarker for the Clinical and Radiological Effectiveness of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology 76th Annual Meeting, Washington, November 9-14, 2012.

8) Masako Tsukamoto, Yosuke Hashimoto, Tatsuhiro Ohshige, Keiko Yoshimoto, Yuko Kaneko, Hideto Kameda, Tsutomu Takeuchi. Fc Receptor IIIb Polymorphism Is Associated with Injection Reaction to Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology 76th Annual Meeting, Washington, November 9-14, 2012.

9) Keisuke Izumi, Yuko Kaneko, Hidekata Yasuoka, Noriyuki Seta, Hideto Kameda, Masataka Kuwana, Tsutomu Takeuchi. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in the presence or absence or previous treatment with biologics and concomitant treatment with methotrexate. EULAR 2012-Annual European Congress on Rheumatology, Berlin, German, June 6-9, 2012.

10) 泉啓介，金子祐子，安岡秀剛，瀬田範行，亀田秀人，桑名正隆，竹内勤,他. TCZ 観察研究 前治療生物学的製剤および MTX 併用の有無で層別化した関節リウマチに対するトシリズマブの有用性の検討. 第 56 回リウマチ学会総会，東京都，平成 24 年 4 月 26 日－29 日.

11) 菊池潤，亀田秀人，吉本桂子，金子祐子，安岡秀剛，瀬田範行，桑名正隆，竹内勤，他. バイオマーカー 電気化学発光マルチサイトカイン ELISA を用いた関節リウマチ患者に対するアバタセプトの効果予測. 第 56 回リウマチ学会総会，東京都，平成 24 年 4 月 26 日－29 日.

12) 金子祐子. シンポジウム関節リウマチ寛解基準検証：慶應免疫統括センターにおける寛解. 第 56 回リウマチ学会総会，東京都，平成 24 年 4 月 26 日－29 日.

13) 金子祐子. シンポジウム初期関節リウマチの診断と治療 関節リウマチ新分類基準の検証. 日本画像医学会，東京都，平成 24 年 2 月 17 日.

14) Yuko Kaneko, Masataka Kuwana, Tsutomu Takeuchi. Discrepancy between patient and physician in assessment of global severity in early rheumatoid arthritis. 1st Bio-Rheumatology International Congress (BRIC2011). Makuhari, Japan, November 14-16, 2011.

15) Michi Tanaka, Yoshiya Tanaka, Makoto Doi, Yasushi Kawaguchi, Yoshinari Takasaki, Hideto Kameda, Shigeto Tohma, Yasuhiko Nishioka, Shinsuke Yasuda, Naohiko Inase, Yuko Kaneko, Ryoko Sakai, Toshihiro Nanki, Ryuji Koike, Kaori Watanabe, Hayato Yamazaki, Nobuyuki Miyasaka, Masayoshi Harigai. 1st Symposium of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology(APLAR2011). Taipei, Taiwan, April 15-17, 2011.

16) Tetsuya Nishimoto, Noriyuki Seta, Ryusuke Anan, Tatsuya Yamamoto, Yuko Kaneko, Masataka Kuwana, Tsutomu Takeuchi. Single nucleotide polymorphism (SNP) within gene for the TNF receptor-associated factor 1 (TRAF1) predicts the clinical response to anti-TNF agents in Japanese patients with rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology 75th Annual Meeting, Chicago, November 5-9, 2011.

17) 金子祐子，桑名正隆，安岡秀剛，瀬田範行，亀田秀人，竹内勤. 関節リウマチ疾患活動性評価における患者-医師不一致に関する検討 SAKURA study. 第 55 回リウマチ学会総会, 神戸市, 平成 23 年 7 月 17 日－20 日.

18) 針谷正祥，金子祐子，川上純，當間重人，中島亜矢子. ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準の妥当性について 国内 5 コホートを用いた 2010ACR/EULAR RA 新分類基準検証結果のまとめ. 第 55 回リウマチ学会総会，神戸市，平成 23 年 7 月 17 日－20 日.

19) 井上有美子，金子祐子，安岡秀剛，瀬

田範行，亀田秀人，桑名正隆，竹内勤．関節リウマチの関節外病変 関節リウマチ(RA)患者における動脈硬化の評価　SAKURA study．第 55 回リウマチ学会総会，神戸市，平成 23 年 7 月 17 日－20 日．
20) Tsutomu Takeuchi, Yoshiya Tanaka, Koichi Amano, Eichi Tanaka, Masao Nawata, Hayato Nagasawa, Daisuke Hoshi, Kazuyoshi Saito, Shunsuke Fukuyo, K Hanami, Hideto Kameda, Takahiko Kurasawa, Yuko Kaneko, Hisashi Yamanaka. Evaluation of clinical, structural and functional remission in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in daily clinical practice -sub analysis of the Reaction study by disease duration-. EULAR 2011-Annual European Congress on Rheumatology, London, United Kingdom, May 25-28, 2011.
21) Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka, Takao Koike, Nobuyuki Miyasaka, Tsuneyo Mimori, Tsutomu Takeuchi, Takayuki Sumida, Kazuhiko Yamamoto, Shintaro Hirata, Masao Nawata, Shunsuke Fukuyo, Eiichi Tanaka , Kosaku Murakami, Yuko Kaneko, Kazuyoshi Saito. TNF Inhibitors reduced structural changes to “ZERO” in patients with rheumatoid arthritis, as interium report of ZERO-J study. EULAR 2011-Annual European Congress on Rheumatology, London, United Kingdom, May 25-28, 2011.

〔図書〕（計　5　件）
主要な書籍
1) 金子祐子．宮坂信彦編．膠原病の肺合併症マニュアル．医薬ジャーナル社．2012．68-72
2) 金子祐子．関節リウマチ治療実践バイブル．南江堂．2012．26-31
3) 金子祐子，竹内勤．アレルギー・リウマチ膠原病診療ガイドライン．総合医学社．2012．152-155

〔その他〕

６．研究組織
(1)研究代表者
金子　祐子（KANEKO, YUKO）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：2060317112