

Title	関節リウマチにおけるオステオポンチンおよび同受容体の役割の解明
Sub Title	Understanding the role of osteopontin and its receptors in rheumatoid arthritis
Author	泉, 啓介(Izumi, Keisuke)
Publisher	
Publication year	2017
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2016.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>生物学的製剤開始直前の関節リウマチ患者の血清中のオステオポンチン濃度が低値であると, TNF阻害薬のインフリキシマブではなくIL-6受容体阻害薬であるトシリズマブの1年後の反応性が良好であることを見出した。また, トシリズマブによる治療1年後まで経時的に血清中オステオポンチンを測定した結果, 濃度の変化はなかったため, IL-6よりも上流にオステオポンチンが位置することが推察された。トシリズマブによるIL-6受容体阻害でも関節リウマチの病勢が抑えられない患者が存在することから, この場合ではIL-6よりもオステオポンチンが寄与する病態になっている可能性が考えられた。</p> <p>The study revealed that the low serum levels of osteopontin at baseline were related with the good response to tocilizumab (anti-interleukin-6 receptor antibody) but not to infliximab (anti tumor necrosis factor-alpha antibody) at 1 year in biologics-naive patients with rheumatoid arthritis (RA). The serum levels of osteopontin did not significantly change from baseline up to 1 year in patients with RA treated with tocilizumab, which suggested that osteopontin may be located upstream from interleukin-6.</p>
Notes	<p>研究種目: 若手研究(B) 研究期間: 2015~2016 課題番号: 15K21368 研究分野: リウマチ膠原病</p>
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_15K21368seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 27 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K21368

研究課題名（和文）関節リウマチにおけるオステオポンチンおよび同受容体の役割の解明

研究課題名（英文）Understanding the role of osteopontin and its receptors in rheumatoid arthritis

研究代表者

泉 啓介（Izumi, Keisuke）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教

研究者番号：20535611

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：生物学的製剤開始直前の関節リウマチ患者の血清中のオステオポンチン濃度が低値であると、TNF阻害薬のインフリキシマブではなくIL-6受容体阻害薬であるトシリズマブの1年後の反応性が良好であることを見出した。また、トシリズマブによる治療1年後まで経時的に血清中オステオポンチンを測定した結果、濃度の変化はなかったため、IL-6 よりも上流にオステオポンチンが位置することが推察された。トシリズマブによるIL-6 受容体阻害でも関節リウマチの病勢が抑えられない患者が存在することから、この場合ではIL-6 よりもオステオポンチンが寄与する病態になっている可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：The study revealed that the low serum levels of osteopontin at baseline were related with the good response to tocilizumab (anti-interleukin-6 receptor antibody) but not to infliximab (anti tumor necrosis factor-alpha antibody) at 1 year in biologics-naive patients with rheumatoid arthritis (RA). The serum levels of osteopontin did not significantly change from baseline up to 1 year in patients with RA treated with tocilizumab, which suggested that osteopontin may be located upstream from interleukin-6.

研究分野：リウマチ膠原病

キーワード：関節リウマチ オステオポンチン 生物学的製剤

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) の治療は、腫瘍壊死因子 (TNF) やインターロイキン (IL) -6 をターゲット分子とした生物学的製剤の登場により発展したが、寛解を得られるのは半数程度にとどまっており、新たな分子をターゲットとした治療法が望まれている。

オステオポンチン (OPN) は向炎症、細胞遊走活性化、破骨細胞活性化等の作用を有する分子として知られており、full-length OPN、トロンピン切断 OPN 等の複数のアイソフォームが存在する。また、OPN は RA 滑膜で高発現しており、アイソフォームの中でもトロンピン切断 OPN は RA 患者の血中および関節液中で高値であることが報告されている。また、OPN の受容体には、 α 3、 α 4、 α 7、 α 9 1 等を含む複数のインテグリン・ファミリーや、ヒアルロン酸受容体でもある CD44 が知られている。RA 患者由来滑膜線維芽細胞からの IL-6 や TNF 等の産生を抗 α 9 抗体で抑制できたことが最近示された。実際に、他の慢性炎症性疾患に対しては vedolizumab や natalizumab といったインテグリン阻害薬が海外では既に承認され使用されており、効果が示されている。

免疫機構

2. 研究の目的

RA 病態において OPN とインテグリン・ファミリーなどの OPN 受容体の役割を RA 患者検体を用いて明らかにする。IL-6 阻害や TNF 阻害などの各種の生物学的製剤に対する治療反応性が良い RA 患者と比較して、同治療抵抗性の RA 患者におけるサイトカインカスケードを解明することで、OPN の役割を明らかにし、将来的には OPN と OPN 受容体の阻害による新たな RA 治療戦略の確立に寄与することを目的とする。

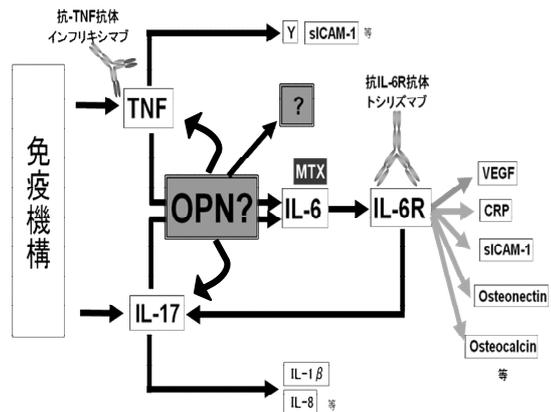
3. 研究の方法

IL-6 受容体阻害薬のトシリズマブ、もしくは、TNF 阻害薬のインフリキシマブが初めての生物学的製剤として開始された RA 患者の末梢血中のオステオポンチンの濃度を、その生物学的製剤治療前後において、高感度電気化学発光 ELISA により測定した。各生物学的製剤に対する治療反応性とオステオポンチン濃度の関係を検討した。各生物学的製剤の治療開始直前と、1 年後時点の評価を大なった。

4. 研究成果

本研究では、生物学的製剤開始直前の関節リウマチ患者の血清中のオステオポンチン濃度が低値であると、TNF 阻害薬のインフリキシマブではなく IL-6 受容体阻害薬であるトシリズマブの 1 年後の反応性が良好である

ことを見出した。また、トシリズマブによる治療 1 年後まで経時的に血清中オステオポンチンを測定した結果、濃度の変化はなかったため、IL-6 よりも上流にオステオポンチンが位置することが推察された。トシリズマブによる IL-6 受容体阻害でも関節リウマチの病勢が抑えられない患者が存在することから、この場合では IL-6 よりもオステオポンチンが寄与する病態になっている可能性が考えられた。



外部の複数の専門家からのアドバイスも得て、トシリズマブもしくはインフリキシマブ投与前と投与 1 年後のオステオポンチンや同受容体を含む複数の分子の血清中濃度の測定を高感度 ELISA で行い、いくつかの新知見が得られた (未発表)。以上のように、これまでオステオポンチンが高値であると IL-6 阻害療法は奏功しにくいことを見出しており、トシリズマブ治療反応のある関節リウマチ患者と比較して、同治療抵抗性の関節リウマチ患者におけるサイトカインカスケードを解明することで、今回の我々の知見を含め、オステオポンチンの役割をさらに明らかにし、今後、オステオポンチン受容体 (インテグリン・ファミリー・CD44) の阻害による新たな関節リウマチ治療戦略の開発が期待される。

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 7 件)

・ 泉 啓介、関節リウマチとオステオポンチン、アレルギーの臨床、査読有、37 (5)、2017 年、p61-63.

・ Saito S, Kaneko Y, Izumi K, Takeuchi T. Utility of Dose Frequency Adjustment in Tocilizumab Administration for Rheumatoid Arthritis. The Journal of Rheumatology, 査読有、2017, 44(5):553-557. doi: 10.3899/jrheum.161047.

. Takahashi C, Kaneko Y, Okano Y, Taguchi H, Oshima H, Izumi K, Takeuchi T. Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76-week prospective study. RMD Open, 査読有、3(1), 2017, e000363. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000363

. 大島 久二、東田 美沙子、牛窪 真理、武井 江梨子、泉 啓介、秋谷 久美子、生物学的製剤使用時の NSAIDs/ステロイドの使い方、リウマチ科、査読無、56 巻 1 号、2016 年、Page20-31.

. Hasegawa T, Kaneko Y, Izumi K, Takeuchi T. Efficacy of denosumab combined with bDMARDs on radiographic progression in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine, 査読有、2016. In press. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.05.010.

. Izumi K, Kaneko Y, Hashizume M, Yoshimoto K, Takeuchi T. Baseline serum osteopontin levels predict the clinical effectiveness of tocilizumab but not infliximab in biologic-Naïve patients with rheumatoid arthritis: a single-center prospective study at 1 year (the Keio First-Bio Cohort study). PLoS one, 査読有、10.12 (2015): e0145468. doi: 10.1371/journal.pone.0145468

. Takeshita M, Suzuki K, Kikuchi J, Izumi K, Kurasawa T, Yoshimoto K, Takeuchi T. Infliximab and etanercept have distinct actions but similar effects on cytokine profiles in rheumatoid arthritis. Cytokine, 査読有、2015, 75.2: 222-227. doi: 10.1016/j.cyto.2015.04.011.

〔学会発表〕(計 5 件)

. Tanaka I, Ushikubo M, Izumi K, Akiya K, Oshima H. A Longitudinal Cohort Study of Denosumab and Bisphosphonate for Prevention of Vertebral Fracture in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Japanese [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/a-longitudinal-cohort-study-of-denosumab-and-bisphosphonate-for-prevention-of-vertebral-fracture-in-glucocorticoid-induced-osteoporosis-in-japanese/>. アメリカリウマチ学会、2016年11月13日、ワシントンD.C.(アメリカ合衆国)

. Izumi K, Hashizume M, Kaneko Y, Yoshimoto K, Takeuchi T. Circulating Monocyte Count Is Significantly Associated with Interstitial Pneumonia in Biologic-Naive Patients with Rheumatoid Arthritis: A Single-Center Prospective Cohort Study (Keio First-Bio Cohort Study) [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/circulating-monocyte-count-is-significantly-associated-with-interstitial-pneumonia-in-biologic-naive-patients-with-rheumatoid-arthritis-a-single-center-prospective-cohort-study-keio-first-bio-cohort/>. アメリカリウマチ学会総会、2015年11月10日、サンフランシスコ(アメリカ合衆国)。

. Oshima H, Ushikubo M, Akiya K, Tanaka I, Tanaki S, Izumi K. A Longitudinal Cohort Study of Weekly Teriparatide, Denosumab, and Bisphosphonates for Prevention of Vertebral Fractures in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/a-longitudinal-cohort-study-of-weekly-teriparatide-denosumab-and-bisphosphonates-for-prevention-of-vertebral-fractures-in-glucocorticoid-induced-osteoporosis/>. アメリカリウマチ学会総会、2015年11月8日、サンフランシスコ(アメリカ合衆国)。

. Izumi K, Hashizume M, Yoshimoto K, Kaneko Y, Yasuoka H, Suzuki K, Takeuchi T. Serum GM-CSF Levels Are Significantly Associated with Interstitial Pneumonia in Biologic-Naive Patients with Rheumatoid Arthritis: A Single-Center Prospective Cohort Study (Keio First-Bio Cohort Study). Annals of the Rheumatic Diseases, 74(Suppl 2), 2015. 1013-1013. ヨーロッパリウマチ学会、2015年6月11日、ローマ(イタリア共和国)。

. Izumi K, Hashizume M, Yoshimoto K, Kaneko Y, Yasuoka H, Suzuki K, Yamaoka K, Takeuchi T. 生物製剤未使用の関節リウマチ(RA)患者において、血清 GM-CSF 濃度は間質性肺炎(IP)と有意に関連している 単一施設の前向き集団研究(Keio First-Bio 集団研究)、第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集、2015 年 4 月 24 日、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)。

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 件）

取得状況（計 件）

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

泉 啓介 (IZUMI, Keisuke)

慶應義塾大学・医学部・特任助教

研究者番号：20535611