

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08967

研究課題名(和文) 炎症性腸疾患の個別化治療を目指した全ヒト型抗体製剤の薬物動態解析法の確立

研究課題名(英文) Therapeutic drug monitoring for IBD

研究代表者

安藤 朗 (Andoh, Akira)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：90252395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：全ヒト型抗TNF- α 抗体の血中濃度および中和抗体定量法を開発し、全ヒト型抗TNF- α 抗体の薬物動態の解析法を確立した。全ヒト型抗TNF- α 抗体血中濃度と中和抗体血中濃度を指標とした全ヒト型およびキメラ型抗TNF- α 抗体の効果を最大限に引き出す炎症性腸疾患テーラーメイド免疫療法のストラテジーを構築することができた。血清中IgGの非特異的結合とヒト型抗TNF- α 抗体を厳密に区別して認識することがきわめて難しかったが、TNF- α をビオチン化し、プレート上のアビチンを介してプレートに固相化した上で、ゼラチン、アルブミンで重厚にブロッキングするという方法で非特異的IgGの結合を防げることを見いだした。

研究成果の概要(英文)：The present report describes a new ELISA system for measurement of serum ADA concentrations. In this system, non-specific binding of serum IgG was markedly blocked and did not require specific materials, such as anti-ADA idiotype antibodies. In addition, this study describes a novel immunoassay for AAAs that can measure AAAs in the presence of free ADA. These methods improved the diagnostic accuracy for measurement of serum ADA and AAA concentrations and might be useful for determination of the therapeutic approach for patients with a loss of response to ADA.

研究分野：消化器内科

キーワード：IBD

1. 研究開始当初の背景

炎症性腸疾患の治療においてさまざまな生物学的製剤が導入され寛解達成率が向上している。一方で、このような薬剤の効果が十分発揮されない症例が存在する。そのような患者の生体内における薬物動態を解析することは薬剤の効果を最大限に発揮する上で理想的とされている。ただ、全ヒト型抗 TNF- 抗体の血中濃度および中和抗体定量法は未だ開発されていない。

2. 研究の目的

全ヒト型抗 TNF- 抗体の血中濃度および中和抗体定量法を開発し、全ヒト型抗 TNF- 抗体の薬物動態の解析法を確立し、実際の臨床の場に導入することにより、薬物動態解析に基づいた治療ストラテジーを構築する。

3. 研究の方法

血清中 IgG の非特異的結合とヒト型抗 TNF- α 抗体を厳密に区別して認識することがきわめて難しかったが、TNF- をビオチン化し、プレート上のアビチンを介してプレートに固相化した上で、ゼラチン、アルブミンで重厚にブロッキングするという方法で非特異的 IgG の結合を防ぐ。

4. 研究成果

全ヒト型抗 TNF- 抗体の薬物動態の解析法を確立した。全ヒト型抗 TNF- 抗体血中濃度と中和抗体血中濃度を指標とした全ヒト型およびキメラ型抗 TNF- 抗体の効果を最大限に引き出す炎症性腸疾患テーラード免疫療法のストラテジーを構築することができた。臨床的に ADA の効果は抗 TNF- 未投与症例と比較して、IFX に二次無効となった症例では発揮されにくいことが経験される。今回開発した抗 ADA 抗体測定系を用いた検討では、IFX 二次無効から ADA に変更した症例の 54% に抗 ADA 抗体が検出されたが、抗 TNF- 未投与症例では 12% が陽性という結果であった。同様の結果が欧米からも報告されたことから、抗 IFX 抗体が出現すると ADA に変更しても抗 ADA 抗体が高率に出現し ADA 症例では、抗 ADA 抗体の存在は IFX の効果には影響しないことも明らかになっている(9)。以上の結果をまとめると、IFX を第一選択薬として抗 IFX 抗体の誘導から二次無効にいたると、ADA に変更しても抗 ADA 抗体が高率に誘導されその効果が十分発揮されない可能性が高い。一方、ADA の先行投与から抗 ADA 抗体の誘導に至っても、IFX の効果は十分期待できる。以上より、抗 TNF- 未投与症例においては、まず ADA を第一選択とし、ADA の効果が減弱するようになった時点で IFX に変更するストラテジーが二種類の抗 TNF- 抗体の効果をより長期に最大限に発揮するために重要と考えられる。

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 21 件)

1. Nishida A, Imaeda H, Ohno M, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2017 Apr;52(4):476-482.
2. Andoh A, Nishida A, Takahashi K, Inatomi O, Imaeda H, Bamba S, Kito K, Sugimoto M, Kobayashi T. Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16S gene sequencing in a Japanese population. *J Clin Biochem Nutr*. 2016 Jul;59(1):65-70.
3. Fujii M, Nishida A, Imaeda H, Ohno M, Nishino K, Sakai S, Inatomi O, Bamba S, Kawahara M, Shimizu T, Andoh A. Expression of Interleukin-26 is upregulated in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017 Aug 14;23(30):5519-5529.
4. Ban H, Sugimoto M, Otsuka T, Murata M, Nakata T, Hasegawa H, Fukuda M, Inatomi O, Bamba S, Kushima R, Andoh A. Letter: a potassium-competitive acid blocker vs a proton pump inhibitor for healing endoscopic submucosal dissection-induced artificial ulcers after treatment of gastric neoplasms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Sep;46(5):564-565.
5. Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, Banerjee R, Hilmi IN, Jeon YT, Han DS, Kim HJ, Ran Z, Wu K, Qian J, Hu PJ, Matsuoka K, Andoh A, Suzuki Y, Sugano K, Watanabe M, Hibi T, Puri AS, Yang SK. Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 2: management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct 10. doi: 10.1111/jgh.14018.
6. Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, Banerjee R, Hilmi IN, Jeon YT, Han DS, Kim HJ, Ran Z, Wu K, Qian J, Hu PJ, Matsuoka K, Andoh A, Suzuki Y, Sugano K, Watanabe M, Hibi T, Puri AS, Yang SK. Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: risk assessment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct 10. doi: 10.1111/jgh.14019.
7. Andoh A, Nishida A, Takahashi K, Inatomi

- O, Imaeda H, Bamba S, Kito K, Sugimoto M, Kobayashi T. Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16S gene sequencing in a Japanese population. *J Clin Biochem Nutr.* 2016 Jul;59(1):65-70.
8. Kanda T, Nishida A, Ohno M, Imaeda H, Shimada T, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Enterococcus durans TN-3 Induces Regulatory T Cells and Suppresses the Development of Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Experimental Colitis. *PLoS One.* 2016 Jul 20;11(7):e0159705.
 9. Morita Y, Imaeda H, Nishida A, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, Tsujikawa T, Sugimoto M, Andoh A. Association between serum adalimumab concentrations and endoscopic disease activity in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov;31(11):1831-1836.
 10. Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. *Digestion.* 2016 Feb 9;93(3):176-181.
 11. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Andoh A. Sugimoto M. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease. *Digestion.* 2016;93(1):59-65.
 12. Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Andoh A. Furuta T. Gastroesophageal Reflux Disease in Time Covering Eradication for All Patients Infected with Helicobacter pylori in Japan. *Digestion.* 2016;93(1):24-31.
 13. Nishida A, Hidaka K, Kanda T, Imaeda H, Shioya M, Inatomi O, Bamba S, Kitoh K, Sugimoto M, Andoh A. Increased Expression of Interleukin-36, a Member of the Interleukin-1 Cytokine Family, in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Feb;22(2):303-14.
 14. Ohno M, Koyama S, Ohara M, Shimamoto K, Kobayashi Y, Nakamura F, Mitsuru K, Andoh A. Pyoderma Gangrenosum with Ulcerative Colitis Successfully Treated by the Combination of Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis and Corticosteroids. *Intern Med.* 2016;55(1):25-30.
 15. Saita T, Yamamoto Y, Noda S, Shioya M, Hira D, Andoh A. Morita SY, Terada T, Shin M. Quantification of Sorafenib in Human Serum by Competitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(11):1788-93.
 16. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, Andoh A, Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Apr;31(4):716-26.
 17. Asada A, Nishida A, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Kito K, Sugimoto M, Andoh A. NUDT15 R139C-related thiopurine leukocytopenia is mediated by 6-thioguanine nucleotide-independent mechanism in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2016 Jan;51(1):22-9.
 18. Takahashi K, Nishida A, Shioya M, Imaeda H, Bamba S, Inatomi O, Shimizu T, Kitoh K, Andoh A. Interleukin (IL)-1 β Is a Strong Inducer of IL-36 γ Expression in Human Colonic Myofibroblasts. *PLoS One.* 2015 Nov 12;10(11):e0138423. doi: 10.1371/journal.pone.0138423. eCollection 2015.
 19. Kanda T, Nishida A, Takahashi K, Hidaka K, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Interleukin(IL)-36 α and IL-36 γ Induce Proinflammatory Mediators from Human Colonic Subepithelial Myofibroblasts. *Front Med (Lausanne).* 2015 Sep 22;2:69.
 20. Low D, Subramaniam R, Lin L, Aomatsu T, Mizoguchi A, Ng A, DeGruttola AK, Lee CG, Elias JA, Andoh A. Mino-Kenudson M, Mizoguchi E. Chitinase 3-like 1 induces survival and proliferation of intestinal epithelial cells during chronic inflammation and colitis-associated cancer by regulating S100A9. *Oncotarget.* 2015 Nov 3;6(34):36535-50.
 21. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, Nishida A, Shioya M, Inatomi O, Bamba S, Shiomi H, Tani M, Andoh A. Eotaxin-3 (CCL26) Expression in Human Pancreatic Myofibroblasts. *Pancreas.* 2016 Mar;45(3):420-4.
- 〔学会発表〕(計 0件)
- 〔図書〕(計 0件)
- 〔産業財産権〕
- 出願状況(計 0件)
- 名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 朗 (Akira Andoh)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：90252395

(2) 研究分担者

なし

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし

研究者番号：

(4) 研究協力者

なし