

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15965

研究課題名（和文）新規糖タンパク質マーカーに基づく炎症性腸疾患患者における薬物治療効果の最適化

研究課題名（英文）Optimization of molecular targeted treatment effectiveness in patients with inflammatory bowel disease based on novel glycoprotein markers

研究代表者

天野 孝広（Amano, Takahiro）

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80836908

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000 円

研究成果の概要（和文）：大阪大学医学部附属病院及び関連施設にて、分子標的治療薬を開始した炎症性腸疾患患者を2019年1月から2023年3月まで登録した。登録された約500症例のうちインフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブを開始した約200症例について寛解導入期に治療効果判定に有用である血清トラフ濃度を測定した。寛解導入期での血清トラフ濃度や治療効果に関わる因子を検証したところ、血清Leucine-rich alpha-2 glycoproteinが有用であり、分子標的治療薬の治療選択基準の一つになることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性腸疾患（IBD）に対する治療として、生物学的製剤や低分子化合物といった分子標的治療薬の開発が進んでおり、近年その治療選択肢の幅は飛躍的に広がっている。一方で、その選択基準は明確ではなく、バイオマーカーを用いた治療効果予測アルゴリズムの開発と個々のIBD患者の病態に応じた最適な治療選択方法の探索が求められている。今回の研究では血清Leucine-rich alpha-2 glycoproteinがその選択基準の一つになることが明確になり、IBD患者におけるQOL改善及び医療費削減につながる重要な学術的・社会的意義を有する。

研究成果の概要（英文）：We enrolled patients with inflammatory bowel diseases (IBD) who has begun treatment with molecular targeted therapies between January 2019 and March 2023 at Osaka University Hospital and affiliated facilities. Out of approximately 500 patients enrolled in the study, serum trough concentration, which are useful for predicting treatment effectiveness, were measured during induction phase in approximately 200 patients who started infliximab, adalimumab or ustekinumab. We investigated factors associated to serum trough concentrations and treatment effectiveness during the induction phase, and found that serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein was useful and one of the criteria for selecting molecular targeted treatment for patients with IBD.

研究分野：炎症性腸疾患

キーワード：炎症性腸疾患 治療選択 バイオマーカー 糖タンパク質 Cytometric Bead Array

1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎またはクローン病に大別される炎症性腸疾患 (IBD) 患者に対する新規治療薬として免疫抑制剤や生物学的製剤・低分子化合物など (分子標的治療薬) の開発が進み、治療の選択肢の幅が飛躍的に広がっている。近年では、ランダム化比較試験や Network meta-analysis によって分子標的治療薬における薬剤の治療効果の比較がなされているが、リアルワールドでのこれらの薬剤の治療効果比較の検討は限定的であり、IBD 診療ガイドラインにおいてもこれらの薬剤選択基準は明記されていない。また、IBD における治療効果判定は内視鏡検査による腸管粘膜評価がゴールドスタンダードであるが、患者への侵襲・汎用性・コストが懸念事項として挙げられる。本疾患は若年・壮年層に好発し、治療が難渋することによる社会的損失も大きいことから、複雑化した治療選択肢を明確に選択することができるバイオマーカー及びこれを用いた治療効果予測アルゴリズムの開発が求められている。

2. 研究の目的

本研究は IBD に対する分子標的治療薬のリアルワールドにおけるデータ収集を行い、個々の患者に対する薬剤選択に有用かつ内視鏡検査による腸管粘膜評価に有用な低侵襲なバイオマーカーを探索し、これを用いた新規治療薬の治療効果予測アルゴリズムの開発により IBD 患者に対するその治療効果を最適化に繋げることを目的とした。

3. 研究の方法

大阪大学医学部附属病院及び大阪大学消化器内科関連臨床研究協力施設 (以下関連施設) にて前向き観察研究を行い、コホートベースにリアルワールドでの IBD 患者に対する新規薬剤の選択状況及び治療効果に関するデータを収集した。これまで当研究室から血清中 Leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG) が IBD における内視鏡による腸管粘膜評価のバイオマーカーとして有用であり (Shinzaki S, *et al. J Crohns Colitis*. 2017.), 新規薬剤による治療のモニタリングマーカーとして有用であることを報告している (Shinzaki S, *et al. J Gastroenterol*. 2021.). しかし、血清 LRG がこれらの分子標的治療薬の治療効果予測バイオマーカーとして有用であるかは不明であり、C-reactive protein (CRP) などの既存の血清バイオマーカーと比較検討するとともに治療開始前の保存血清を用いて Cytometric Bead Array (CBA) による網羅的な炎症性・抗炎症性サイトカインの測定を行うことで、より良い低侵襲バイオマーカーの探索及び治療予測アルゴリズムの開発を行うこととした。更に、分子標的治療薬の治療効果や再燃予測に有用とされる血清トラフ濃度を測定し、血清 LRG を含む低侵襲バイオマーカーが治療効果に加えて、血清トラフ濃度の予測にも有用であるか検討を行った。

4. 研究成果

大阪大学医学部附属病院及び関連施設にて分子標的治療薬を開始した IBD 患者を 2019 年 1 月から 2023 年 3 月までで約 500 症例登録した。全症例のうち、インフリキシマブ (IFX) 及びアダリムマブ (ADA) を含む抗 Tumor necrosis factor (TNF) 治療又はウステキヌマブ (UST) による治療を行った約 200 症例について、寛解導入期 (治療開始後 8 ± 4 週) までの治療効果 (臨床的寛解、血液検査、内視鏡検査による粘膜評価) のデータを登録し、寛解導入期における血清トラフ濃度を測定した。寛解導入期における治療効果に及ぼす因子について治療開始前の背景因子や血清 LRG を含むバイオマーカーを用いて多変量解析を行ったところ、治療開始前の血清 LRG と薬剤選択 (抗 TNF 治療 v. s. UST) は有意な独立した因子として抽出された。更に、既存のバイオマーカーである血清 CRP や血清 Albumin では UST 治療において寛解導入期の治療効果を予測できなかったが、治療開始前の血清 LRG を用いると血清 LRG が高い群 (高 LRG 群) は低い群 (低 LRG 群) に比べて有意に治療効果が低かった (図 1a)。一方で、IFX 治療群や ADA 治療群では、高 LRG 群及び低 LRG 群で治療効果に有意な差は認められなかった (図 1b・1c)。

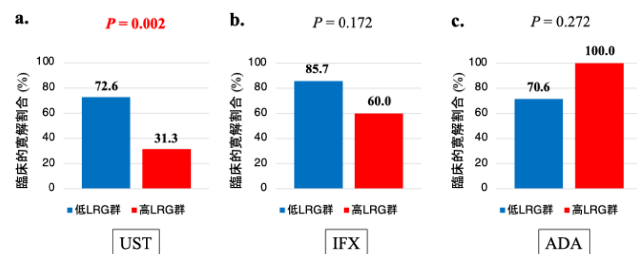


図1. IBD患者に対するUST治療 (a)・IFX治療 (b)及びADA治療 (c)における治療開始前の血清LRGを用いた治療開始後8週の治療効果予測

更に、UST 治療において、治療開始前の血清 LRG は血清 CRP と比べて寛解導入期の血清トラフ濃度とより良く逆相関を認めた (図 2)。

本研究成果は 19th Congress of European Crohn's and Colitis Organization (Amano T, et al. Serum Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein Can be a biomarker in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Multicentre Prospective Cohort Study)、第 110

回日本消化器病学会総会 (天野孝広ら。クローン病患者に対する生物学的製剤の治療効果予測マーカーとしての血清 LRG の可能性)及び Digestive Disease Week 2024 (Hiyama S, Amano T, et al. Pretreatment Levels of Serum Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is Useful for Selection of Anti-Cytokine Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Prospective Cohort Study by the Osaka Gut Forum)にて報告し、現在論文投稿中である。この結果によって、血清 LRG を治療開始前に測定することが分子標的治療薬の選択及び治療効果を最適化の一助となり得ることが示された。本研究では、治療開始前の保存血清が約 7 割程度回収可能であったため、これらを用いて炎症性サイトカインを CBA で網羅的に解析しており、治療効果があった群とそうでなかった群でサイトカインの分布の違いを検討しより良い治療選択ができないか検討を行っていく。また、長期治療効果のデータを用いた解析を行い、短期治療効果のみならず、長期治療効果も予測可能なアルゴリズムを探索していく。

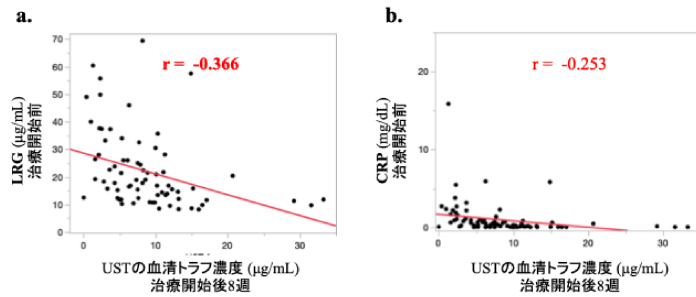


図2. IBD患者に対するUST治療における治療開始前の血清LRG (a)や血清CRP (b)と寛解導入期(治療開始後8週)の血清トラフ濃度の相関

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1 . 発表者名 天野孝広、良原丈夫、辻井悠里、朝倉亜希子、 田代拓、大竹由利子、谷瑞季、井上隆弘、竹原徹郎
2 . 発表標題 Adalimumab・Ustekinumabによる長期寛解維持のための寛解導入期LRG測定の有用性
3 . 学会等名 第13回日本炎症性腸疾患学会学術集会
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 天野孝広、良原丈夫、林義人、竹原徹郎
2 . 発表標題 IBD患者に対するUstekinumab治療の寛解導入期における血清LRG測定の有用性
3 . 学会等名 日本消化器病学会近畿支部第119回例会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 天野孝広、良原丈夫、辻井悠里、朝倉亜希子、田代拓、大竹由利子、谷瑞季、井上隆弘、林義人、竹原徹郎
2 . 発表標題 潰瘍性大腸炎における非抗TNF生物学的製剤の短期治療効果：多施設共同前向き観察研究
3 . 学会等名 第14回日本炎症性腸疾患学会学術集会
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Amano T, Yoshihara T, Shinzaki S, Sakakibara Y, Yamada T, Osugi N, Hiyama S, Murayama Y, Ogiyama H, Nagaike K, Tsujii Y, Asakura A, Tashiro T, Tani M, Otake-Kasamoto Y, Inoue T, Yonezawa A, Iijima H, Hayashi Y, Takehara T
2 . 発表標題 Serum Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein Can be a biomarker in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Multicentre Prospective Cohort Study
3 . 学会等名 19th Congress of European Crohn's and Colitis Organization (国際学会)
4 . 発表年 2024年

1．発表者名 天野孝広、良原丈夫、榊原祐子、山田拓哉、大杉直人、村山洋子、日山智史、新崎信一郎、林義人、竹原徹郎
2．発表標題 クローン病患者に対する生物学的製剤の治療効果予測マーカーとしての血清LRGの可能性
3．学会等名 第110回日本消化器病学会総会
4．発表年 2024年

1．発表者名 Hiyama S, Amano T, Yoshihara T, Shinzaki S, Sakakibara Y, Yamada T, Osugi N, Murayama Y, Ogiyama H, Nagaike K, Tsujii Y, Asakura A, Tashiro T, Tani M, Otake-Kasamoto Y, Inoue T, Yonezawa A, Iijima H, Hayashi Y, Takehara T
2．発表標題 Pretreatment Levels of Serum Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is Useful for Selection of Anti-Cytokine Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Prospective Cohort Study by the Osaka Gut Forum
3．学会等名 Digestive Disease Week 2024 (国際学会)
4．発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6．研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------