

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号： 9 4 5 0 6

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2023 ~ 2023

課題番号： 2 3 H 0 5 3 2 8

研究課題名 TNF α 阻害薬に対する抗薬物抗体産生患者における抗核抗体の変化とB細胞活性化因子

研究代表者

森 あやの (Mori, Ayano)

社会医療法人神鋼記念会 (総合医学研究センター) ・総合医学研究センター ・臨床検査技師

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 480,000 円

研究成果の概要：本研究では、関節リウマチ患者においてTNF α 阻害薬 (TNFi) を使用した際に認めうる抗薬物抗体 (TNFiに対する抗体) 出現について、B細胞活性化因子 (BAFF) の関与を明らかにすることを目的とした。TNFi のインフリキシマブまたはアダリムマブ使用前後の抗核抗体と血中BAFF濃度を経時的に測定した結果、抗薬物抗体形成時における抗核抗体出現やBAFF産生増加が認められた。BAFF増産はアダリムマブよりもインフリキシマブにおいて顕著であり、製剤の種類により抗薬物抗体産生におけるBAFFや抗核抗体の変化に違いがある可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TNFi治療中に一部の患者では抗薬物抗体が産生され、二次無効 (最初は有効であったが途中から無効となること) となることが知られている。そのため、抗核抗体やBAFFを治療前から経時的に測定することで、抗薬物抗体の形成を予測することができれば、早期から他の薬剤を選択したり、免疫抑制薬をTNFiに併用するなどしてTNFiの適切な使用が可能となる。またTNFiは高価な薬剤でもあることから、このことは患者のみならず医療経済への貢献にも繋がると考えられる。また、本研究成果はTNFi治療に伴う抗核抗体形成や抗薬物抗体産生の機序解明への一助となる点で、学術的意義も有すると考えられる。

研究分野： 自己抗体検査

キーワード： B細胞活性化因子 (BAFF) 抗薬物抗体 抗核抗体 TNF α 阻害薬 関節リウマチ

1．研究の目的

B 細胞活性化因子の1つである BAFF は B 細胞に結合し、B 細胞の活性化、形質細胞への分化を促進するサイトカインであり、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)などの自己免疫疾患において過剰発現している。

関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis, RA)治療薬の TNF α 阻害薬(TNF α inhibitors, TNFi)は、使用中にしばしば抗薬物抗体が形成され二次無効の主たる原因となる。また、TNFi 使用により抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)が上昇し、自己免疫疾患を発症することがある。我々はこれまでに、TNFi 使用中の RA 患者において、抗薬物抗体出現(免疫原性)と ANA 上昇(自己免疫誘導)が関連することを明らかにしてきた。BAFF は SLE における ANA 形成と関連すると報告されていることから、我々は TNFi 使用中の RA 患者における ANA 形成および抗薬物抗体産生に BAFF が関与している可能性を考えた。そこで本研究では TNFi 使用 RA 患者において、抗薬物抗体産生における BAFF の関与を明らかにすることを目的とした。

2．研究成果

本研究では、神鋼記念病院にて TNFi を開始された RA 患者 80 例(インフリキシマブ[infliximab, IFX]:34 例、アダリムマブ[adalimumab, ADA]:46 例)を対象とした。健常人 37 例の BAFF も測定した。TNFi 使用前から経時的に血清を採取し、血中 BAFF 濃度(ELISA 法)と ANA (IIF 法)を経時的に測定し、抗薬物抗体形成との関連を検討した。

まず、RA 患者における TNFi 使用前後の ANA と BAFF の関連について調べた。その結果、IFX 使用前の ANA 高値例や IFX 使用後の ANA 上昇例において BAFF の上昇を認めた。また、ADA 使用例においても ANA 高値例で BAFF が高値となった。

次に、TNFi 使用前後の BAFF 値と抗薬物抗体産生との関連を調べた。IFX および ADA 使用前の BAFF は抗薬物抗体陽性例で陰性例よりも高値であった。さらに IFX 群においては、使用後に、抗薬物抗体陽性例で BAFF が上昇し、抗薬物抗体陰性例と比較し BAFF は有意に高値となった。

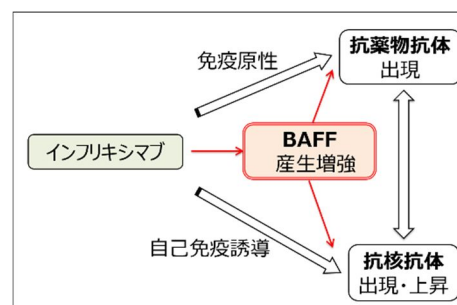
さらに、抗薬物抗体や ANA の形成と有意な関連がみられた IFX 使用患者において、BAFF と ANA と抗薬物抗体の経時的な変化を調べたところ、BAFF は IFX 開始時と比較し、抗薬物抗体出現時に上昇している例が多かった。

以上より、TNFi 使用 RA 患者において、BAFF 産生増強による ANA 形成および抗薬物抗体形成への関与が示唆された。また現時点では、TNFi における BAFF の上昇と ANA 上昇の関連についての報告はない。

以前の我々の研究でも、IFX 使用群において ADA 使用群よりも ANA 産生と抗薬物抗体形成との間に強い関連を認めており、本研究成果と同様の結果であった。製剤の違いにより抗薬物抗体産生における BAFF や ANA の変化の違いを生じる可能性が新たに示唆された。

健常人の BAFF 値と TNFi 使用 RA 患者のベースラインの BAFF 値の比較も行ったが、有意な差は認められなかった。過去の報告では、RA においても健常人と比較し BAFF が上昇しているという報告がされているが、今回差がみられなかったのは TNFi を開始した患者にすでに抗リウマチ薬が使用されている患者が多かったことが一因として考えられた。

その後新規症例が 20 例以上蓄積されたので、これらの症例を用いて本研究結果の検証を行う。これまでの結果と新たに得られる検証結果を合わせて論文投稿をする予定である。



主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1．発表者名 森 あやの
2．発表標題 TNF α 阻害薬使用関節リウマチ患者における抗核抗体や抗薬物抗体出現とB細胞活性化因子との関連
3．学会等名 第70回日本臨床検査医学会学術集会
4．発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

神鋼記念会総合医学研究センターHP https://shinkohp.jp/wp-content/uploads/2023/11/labo.pdf
--

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------