

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460713

研究課題名(和文) 関節リウマチにおける関節破壊を予測する新規マルチバイオマーカー創出に関する研究

研究課題名(英文) Investigation of novel multi-biomarker indices to predict for joint destruction in rheumatoid arthritis

研究代表者

平田 信太郎 (HIRATA, Shintaro)

産業医科大学・大学病院・講師

研究者番号：90525461

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：関節リウマチにおける客観的活動性評価とアウトカム予測法の確立を目的としmulti-biomarker disease activity (MBDA) スコアと新規マーカーの検討を行い、(1)血清IL-6は標的が異なる製剤で異なる挙動を示したが、両群でMBDAスコアのアウトカム予測は従来法より優れた。(2)MBDAスコアは従来法と比べ高精度に関節破壊に予測した。(3)MBDAスコアはバイオ製剤休薬後の再燃予測に有用であった。(4)新規マーカー14-3-3 は診断と製剤選択の指標となり、C1M, C2M, C3Mは活動性との関連、Pro-C3は線維化を反映しJAK阻害薬の抗線維化作用を示した。

研究成果の概要(英文)：To establish objective methods to evaluate disease activity and to predict clinical outcomes in RA, the multi-biomarker disease activity (MBDA) score and novel biomarkers were investigated. (1) Serum IL-6 levels oppositely moved by different therapeutic target, while the MBDA score predictive value for clinical outcomes was superior to conventional methods. (2) The MBDA score predicted joint destruction more precisely than conventional methods. (3)The MBDA score was predictive for flare after drug withdrawal. (4) For novel biomarkers, 14-3-3 guided to diagnosis and to choosing therapeutic. C1M, C2M, C3M were associated with disease activity. Pro-C3 that indicated fibrogenesis revealed anti-fibrogenic effect of a JAK inhibitor.

研究分野：膠原病・リウマチ学、臨床免疫学

キーワード：関節リウマチ バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 関節リウマチ(RA)の管理は近年大幅に進歩したが、MTX と生物学的製剤による治療の進歩とともに、疾患活動性評価法の確立が要因である。治療管理の根拠として、複合的疾患活動性評価 composite measure が有用であり、これを指標とする治療管理による成績改善が明らかとされている。さらに RA 治療ガイドラインでも composite measure に基づく定期的な活動性評価が推奨されている。さらに 2010 年 ACR/EULAR より提唱された新寛解基準でも、新たな composite measure である SDAI, CDAI, Boolean 基準により定義されている。しかし現行の composite measure はいずれも、腫脹関節数、圧痛関節数、Visual analog scale、といった主観的評価に依存しており、客観性の問題がある。

(2) 一方、RA の病態に関与する因子として種々のサイトカイン、細胞表面抗原、ホルモン等が報告され、RA の治療学進歩に大いに寄与したが、活動性評価には殆ど活用されていない。RA の関節痛・腫脹・破壊、機能障害にも各々何らかの分子生物学的機序が存在する筈であり、また病態解明の点からも、疾患活動性を反映する分子生物学的マーカーの探索は急務である。

(3)そこで、糖尿病の HbA1C、心不全の BNP、血栓症の FDP などに相応する様な、誰もが容易かつ客観的に血液 1 滴によって RA の評価が可能となる新しいバイオマーカーを、ゲノム科学、プロテミクス、SLR 等を駆使して策定し、当科の豊富な症例でもって検証する事、さらには分子生物学的な意味での真の寛解状態とは何かを探索・把握可能とすることを目的とした。

## 2. 研究の目的

バイオマーカーを用いた客観的な RA 疾患活動性指標および関節破壊予測法の探索および確立。

## 3. 研究の方法

当研究室でこれまでに収集された生物学的製剤使用 RA 患者コホートのデータベースおよび保存血清を用いて、複合的バイオマーカーによる疾患活動性評価法の妥当性の検証を行った。このコホートでは、各症例の年齢・性別・罹病期間・使用された薬剤(生物学的製剤・抗リウマチ薬)・合併症・疼痛関節数・腫脹関節数・患者全般評価・DAS28・HAQ・ESR・CRP・リウマトイド因子・抗 CCP 抗体・MMP-3・脂質代謝マーカー・糖代謝マーカーなどのデータベース化が既に完了しており、さらに当該生物学的製剤の開始時・24 週後・52 週後の各時点における手・足レントゲン、骨密度測定、頸動脈エコー、血清保存が完了している。

(1)複合的バイオマーカーによる疾患活動性評価アルゴリズムの妥当性の検証

上記コホートで従来の活動性評価指標と暫定アルゴリズムの相関を検討し、最も良好な相関を得られるアルゴリズムの確立を行う。RA 治療ガイドラインで推奨される治療目標、すなわち低疾患活動性(DAS28 < 3.2)および臨床的寛解(DAS28 < 2.6)到達に対する疾患活動性評価アルゴリズムの感度、特異度、本邦症例における適切なカットオフ値の決定等を行った。

(2) MTX および生物学的製剤(Infliximab、Etanercept、Adalimumab、Tocilizumab)使用下でのバイオマーカーによる疾患活動性評価アルゴリズムの特性の解析

上記 1. で述べた従来の指標とバイオマーカーによる指標の相関について、MTX および各生物製剤の特性、ならびに反復測定による治療評価の妥当性について、層別解析を行った。

(3) RA 疾患活動性指標に基づいた関節破壊予測アルゴリズムの探索的研究

当科で診療する RA 患者について、治療前後の関節破壊進行を van der Heijde's modified total Sharp score (mTSS)法を用いて評価した。次に、バイオマーカーによる疾患活動性アルゴリズムによる関節破壊進行阻止の予測可能性を検討した。

(4) RA 疾患活動性指標に基づいた機能障害予測アルゴリズムの探索的研究

上記(3)と同様の患者集団において、治療前後の機能障害を HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index)法を用いて評価した。次に、バイオマーカーによる疾患活動性アルゴリズムから、機能障害阻止の予測可能性を検討した。

(5) 新規バイオマーカーとして 14-3-3 (eta), C1M, C2M, C3M, Pro-C3 の妥当性、診断、アウトカム予測における有用性の検討を行った。

## 4. 研究成果

(1) TNF 阻害薬または IL-6R 阻害薬で治療した RA 患者におけるマルチバイオマーカーを用いた疾患活動性推定スコア(MBDA)の臨床的有用性を検討し、TNF 群ではいずれのマーカーとも低下したのに対し、IL-6R 群では IL-6 のみ上昇し、異なる挙動を示した。さらに、MBDA は疾患活動性、治療効果、関節破壊、機能障害も含めた予後予測でも従来法を上回る精度であった。

(2) MBDA と関節破壊スコアの解析では、関節破壊が進行した群ほど MBDA スコアが高く、24 週時点の MBDA は従来法と比べの 0-1 年の関節破壊を良好に予測した。

(3) 当科で行った HONOR study (臨床的寛解達成後の生物学的製剤休薬試験)において休薬後の予後予測因子としての MBDA の評価を行い、休薬時 MBDA 低値では、その後の臨床的寛解維持率が高く、逆に休薬時 MBDA 高値では、その後の再燃率が高いことを示し、休薬後の予後予測因子としての有用性を示し

た。

(4)新規バイオマーカーの検討では、14-3-3 (eta)は、リウマトイド因子および抗 CCP 抗体と強く相関し、診断マーカーとして有用性であり、かつ製剤選択における指標となりうることを示した。また C1M, C2M, C3M は、RA 疾患活動性との関連性を見出したほか、特に type3 collagen の前駆物質 Pro-C3 は線維化の指標としても有用で JAK 阻害薬では抗線維化作用が期待されることを明らかとした。

#### 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 5 件)

Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 74(2):389-95. 2015. 査読あり

Hirata S, Li W, Defranoux N, Cavet G, Bolce R, Yamaoka K, Saito K, Tanaka Y. A multi-biomarker disease activity score tracks clinical response consistently in patients with rheumatoid arthritis treated with different anti-tumor necrosis factor therapies: A retrospective observational study. *Mod Rheumatol*. 25(3):344-9. 2015. 査読あり

Hirata S, Marotta A, Gui Y, Hanami K, Tanaka Y. Serum 14-3-3 抗体 level is associated with severity and clinical outcomes of rheumatoid arthritis, and its pretreatment level is predictive of DAS28 remission with tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. 17:280. 2015. 査読あり

Hirata S, Dirven L, Shen Y, Centola M, Cavet G, Lems WF, Tanaka Y, Huizinga TW, Allaart CF. A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study. *Rheumatology (Oxford)*. 52(7):1202-7. 2013. 査読あり

Hirata S, Saito K, Kubo S, Fukuyo S, Mizuno Y, Iwata S, Nawata M, Sawamukai N, Nakano K, Yamaoka K, Tanaka Y. Discontinuation of adalimumab after attaining disease activity score 28-erythrocyte sedimentation rate remission in patients with rheumatoid arthritis (HONOR study): an observational study. *Arthritis Res Ther*. 15(5):R135. 2013. 査読あり

#### 〔学会発表〕(計 21 件)

花見健太郎, 平田信太郎, Nadine Defranoux, 久保智史, 宮川一平, 福與俊介, 澤向範文, 中野和久, 中山田真吾, 齋藤和義, 田中良哉. 関節リウマチに対する Tocilizumab と Adalimumab 投与による MBDA スコアの 12 バイオマーカーの挙動比較. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市), 2015

花見健太郎, 平田信太郎, Anthony Marotta, 山形 薫, 宮川一平, 久保智史, 福與俊介, 澤向範文, 中野和久, 中山田真吾, 齋藤和義, 田中良哉. リウマチ性疾患の臨床検査 血清 14-3-3 と関節リウマチの疾患活動性の関連についての検討. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市), 2015

A.C. Bay-Jensen, S. Hirata, N.S. Gudmann, A.S. Siebuhr, C. Christiansen, Y. Tanaka, M.A. Karsdal. C1M A BIOMARKER OF DISEASE ACTIVITY AND STRUCTURAL PROGRESSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS?. EULAR2015, Rome, Italy, 2015

S. Hirata, N.S. Gudmann, M. Karsdal, A.C. Bay-Jensen, Y. Tanaka. NEO-EPITOPES OF CONNECTIVE TISSUE TURNOVER ARE BIOMARKERS OF DISEASE ACTIVITY AND MODULATED IN RESPONSE TO TOFACITINIB OR TOCILIZUMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS. EULAR2015, Rome, Italy, 2015

K. Hanami, S. Hirata, A. Marotta, Y. Tanaka. SERUM 14-3-3ETA IS A MODIFIABLE, MECHANISTIC BIOMARKER THAT PREDICTS TOCILIZUMAB RESPONSE. EULAR2015, Rome, Italy, 2015

N.S. Gudmann, S. Hirata, M.A. Karsdal, A.C. Bay-Jensen, Y. Tanaka. METHOTREXATE AND ANTI-TNF- TREATMENT SIGNIFICANTLY DOWNREGULATE CONNECTIVE TISSUE TURNOVER, WHICH MAY EXPLAIN THE CLINICAL BENEFIT. EULAR2015, Rome, Italy, 2015

平田信太郎, 花見健太郎, 山形 薫, 宮川一平, 久保智史, 岩田慈, 澤向範文, 中野和久, 中山田真吾, 齋藤和義, Marotta Anthony, 田中良哉. 関節リウマチにおいてペー

- スライン 14-3-3 低値は tocilizumab による 1 年後の DAS28-ESR 寛解達成を予測する。日本臨床免疫学会総会。神戸国際会議場(兵庫県・神戸市), 2015
- Shintaro Hirata, Kentaro Hanami, Anthony Marotta, Yoshiya Tanaka. 14-3-3 Positive Status and Higher Titres Are Associated with More Severe RA. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. San Francisco, USA, 2015
- Shintaro Hirata, Natasja Stæhr Gudman, Kentaro Hanami, Satoshi Kubo, Anne C. Bay-Jensen, Morten Asser Karsdal, Yoshiya Tanaka. JAK Inhibition Significantly Reduced Fibrogenesis in Rheumatoid Arthritis Patients. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. San Francisco, USA, 2015
- 花見健太郎, 平田信太郎, 齋藤和義, Defranoux Nadine, Bolce Rebecca, 宮川一平, 福與俊介, 久保智史, 澤向範文, 中山田真吾, 中野和久, 山岡邦宏, 田中良哉. Tocilizumab(TCZ)投与下の RA 患者における multi-biomarker disease activity(MBDA)スコアの評価。第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会。グランドプリンスホテル新高輪(東京都・港区), 2014
- 平田信太郎, 齋藤和義, 久保智史, 福與俊介, 水野泰志, Li Wanying, Defranoux Nadine A., Bolce Rebecca, Sasso Eric, 宮川一平, 花見健太郎, 澤向範文, 中野和久, 中山田真吾, 山岡邦宏, 田中良哉. TNF 阻害療法下の RA 患者における multi-biomarker disease activity(MBDA)スコアと関節破壊進行に関する検討。第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会。グランドプリンスホテル新高輪(東京都・港区), 2014
- K. Yamaoka, S. Kubo, W. Li, K. Sonomoto, S. Hirata, E. H. Sasso, K. Saito, N. A. Defranoux, Y. Tanaka. EFFECTS OF TOFACITINIB TREATMENT ON LEPTIN AND OTHER COMPONENTS OF THE MULTI-BIOMARKER DISEASE ACTIVITY SCORE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. EULAR2014. Paris, France, 2014
- 平田信太郎, 花見健太郎, 久保智史, 福與俊介, 宮川一平, 中野和久, 中山田真吾, 山岡邦宏, Li Wanying, Defranoux Nadine, Bolce Rebecca, 齋藤和義, 田中良哉. 関節リウマチに対する TNF 阻害療法と IL-6R 阻害療法による MBDA12 バイオマーカーの挙動比較。第 42 回日本臨床免疫学会総会。京王プラザホテル(東京都・新宿区), 2014
- Shintaro Hirata, Kentaro Hanami, Anthony Marotta, Yoshiya Tanaka. 14-3-3eta Informs Joint Pathological Mechanisms of Treatment Response to Assist with T2T Strategies. 2014 ACR/ARHP Annual Meeting. Boston, USA, 2014
- 平田信太郎, 齋藤和義, 久保智史, 福與俊介, 水野泰志, 岩田慈, 名和田雅夫, 山岡邦宏, 田中良哉. TNF 阻害療法を導入した関節リウマチ患者における multi-biomarker による客観的疾患活動性評価の検討。第 110 回日本内科学会総会・年次講演会。東京国際フォーラム(東京都・千代田区), 2013
- 平田信太郎, 齋藤和義, 久保智史, 福與俊介, 水野泰志, 園本格士朗, 花見健太郎, 岩田慈, 名和田雅夫, 澤向範文, 中野和久, 中山田真吾, 山岡邦宏, 田中良哉. 関節リウマチの治療 生物学的製剤(TNF 阻害薬) 血清 MMP-3 は TNF 阻害療法下の関節リウマチにおける関節裂隙狭小化スコアと相関性が高い。第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会。国立京都国際会館(京都府・京都市), 2013
- 平田信太郎, 齋藤和義, 久保智史, 福與俊介, 水野泰志, Li Wanying, Haney Douglas J., Defranoux Nadine, Bolce Rebecca, Cavet Guy, 園本格士朗, 花見健太郎, 岩田慈, 名和田雅夫, 澤向範文, 中野和久, 中山田真吾, 山岡邦宏, 田中良哉. 関節リウマチの予後予測因子 Multi-biomarker disease activity(MBDA)スコアは関節リウマチにおける TNF 阻害薬による構造的寛解を最も鋭敏に予測、反映する疾患活動性マーカーである。第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会。国立京都国際会館(京都府・京都市), 2013
- S. Hirata, L. Dirven, G. Cavet, M. Centola, W.F. Lems, Y. Tanaka, T.W. Huizinga, C.F. Allaart. A MULTI-BIOMARKER DISEASE ACTIVITY SCORE (THE VECTRA DA ALGORITHM SCORE) REFLECTS CLINICAL REMISSION FOR

RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) IN THE BEST STUDY. EULAR2013. Madrid, Spain, 2013

K. Hanami, S. Hirata, H. Tasaka, W. Li, R. Bolce, E. H. Sasso, N. A. Defranoux, K. Yamaoka, K. Saito, Y. Tanaka. BEHAVIOR OF THE MULTI-BIOMARKER DISEASE ACTIVITY (VECTRA DA ALGORITHM) SCORE AND COMPONENTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH TOCILIZUMAB. EULAR2013. Madrid, Spain, 2013

S. Hirata, W. Li, N. A. Defranoux, R. Bolce, D. J. Haney, E. H. Sasso, S. Kubo, S. Fukuyo, Y. Mizuno, K. Yamaoka, K. Saito, Y. Tanaka. A MULTI-BIOMARKER DISEASE ACTIVITY (VECTRA DA ALGORITHM) SCORE IS ASSOCIATED WITH RADIOGRAPHIC OUTCOMES IN RA PATIENTS TREATED WITH TNF INHIBITORS. EULAR2013. Madrid, Spain, 2013

- ⑳ Shintaro Hirata, Wanying Li, Nadine A. Defranoux, Rebecca Bolce, Eric H. Sasso, Satoshi Kubo, Shunsuke Fukuyo, Kentaro Hanami, Kunihiro Yamaoka, Kazuyoshi Saito, Yoshiya Tanaka. Repeated High Or Low Multi-Biomarker Disease Activity (VECTRA® DA Algorithm) Scores Associated With Radiographic Outcomes In Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. 2013 ACR/ARHP Annual Meeting. San Diego, USA, 2013

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

平田 信太郎 (HIRATA, Shintaro)

産業医科大学・大学病院・講師

研究者番号 : 90525461