

令和元年6月18日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08956

研究課題名(和文) 関節リウマチの関節破壊と寛解休薬後再燃リスクを予測する画期的バイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Investigation of revolutionary predictive biomarkers for structural damage and risk of flare after withdrawal of drugs due to remission in rheumatoid arthritis

研究代表者

平田 信太郎 (Hirata, Shintaro)

広島大学・病院(医)・講師

研究者番号：90525461

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)：関節リウマチ患者血清のMBDA, 14-3-3, collagen degeneration productsを測定し、これらのバイオマーカーが関節破壊の程度を予測・反映しうることを明らかにした。また、新規バイオマーカーとして、サイトカイン・サイトカインレセプター、接着分子、プロテイナーゼ、および代謝マーカーを中心に探索を進め、III型コラーゲンMMP分解産物(C3M)およびIII型プロコラーゲン(ProC3)が関節リウマチにおける線維化のマーカーとなりうることを示した。これらの成果は、国際・国内学会ならびに英文誌に発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、本邦では未だ臨床適用されていない新たなバイオマーカーとして、MBDAスコア、14-3-3、コラーゲン代謝産物の日本人RA患者における可能性を初めて明らかにした。これらの新規バイオマーカーはRA病態の詳細な理解に繋がり、かつ将来わずかな血液で簡便かつ客観的に病態把握が可能となる端緒となりうる。またRAの適切な治療選択および寛解休薬の導入に貢献しprecision medicineの実現に役立つ可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：MBDA, 14-3-3 and collagen degeneration products were identified as useful biomarkers to predict or detect the risk of structural damage in patients with rheumatoid arthritis (RA). As well, type III collagen degenerated products by MMPs (C3M) and type III pro-collagen (ProC3) were identified as new biomarkers for fibrogenesis in RA, through investigating various possible biomarkers including cytokines, cytokine receptors, adhesion molecules, proteinases, and metabolic markers. These results were presented at international or domestic scientific meetings and published on international journals.

研究分野：膠原病・アレルギー内科学

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

関節リウマチ(RA)の病態に関与する因子として種々のサイトカイン、細胞表面抗原等が報告され[1]、RAの治療学進歩に寄与した。しかしRAの関節炎、関節破壊、機能障害に至る分子生物学的機序は未だ不明の点も多く、これらの分子生物学的マーカーの探索は急務である[1]。

RAの管理は、MTXと生物学的製剤による治療の進歩[2]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[3]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[4]。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[5]、2010年ACR/EULAR寛解基準でも、composite measureにより定義されている[6]。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。

我々はこれまでマルチバイオマーカーによる疾患活動性(multi-biomarker disease activity; MBDA)スコアの臨床的意義に関する研究を行い、MBDAスコアがRAの活動性評価のみならず、関節破壊やADL障害の予測にも従来法を超える精度で有用であることを示した[6-7]。さらに14-3-3や、C1M(collagen degradation mediated by MMP-cleavage)、C2M、C3MなどRAの病態形成に関連する新規マーカーの検証を行ってきた。

一方我々は、RAの活動性がMTXと生物学的製剤により劇的に良好に制御されるようになり、寛解達成後の生物学的製剤の長期休薬も一部の症例で可能であることを報告してきた[8-10]。しかしどのような症例が長期休薬可能か、あるいは、再燃リスクが高いか、を予測する方法は未だ確立されていない。バイオマーカーによる「真の寛解」の評価が可能となれば、長期休薬可能な症例、あるいは、再燃リスクの高い症例を抽出することが可能となり、安全性および医療経済の節減に役立つ可能性がある。

1. Smolen JS, Aletaha D, Grisar J, Redlich K, Steiner G, Wagner O. The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. Biological and clinical markers: where are we now? *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(3):208.
2. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov; 52(11):3381-3390.
3. Huizinga TW, Pincus T. In the clinic. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010 Jul 6; 153(1):ITC1-1-ITC1-15; quiz ITC11-16.
4. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Jul 17-23; 364(9430):263-269.
5. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6):964-975.
6. 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).* 2013 Jul;52(7):1202-7.
7. 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.* 2015 May;25(3):344-9.
8. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T; RRR study investigators. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1286-91.
9. 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.* 2013 Sep 25;15(5):R135.
10. 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.* 2015 Feb;74(2):389-95.

2. 研究の目的

本研究では、バイオマーカーを用いた客観的な RA 関節破壊予測法および寛解休薬後の再燃リスク予測法の探索および確立を目的とする。具体的には、まず当科にて加療中の RA 患者において、当科でこれまでに蓄積したデータベースおよび保存血清を基に、バイオマーカーと関節破壊の程度との関係性を、従来の活動性評価システムとの比較検討により明らかにする。さらに、MTX と生物学的製剤によって寛解を得られ休薬を試みた症例について、その保存血清を用いて休薬時のバイオマーカーと寛解休薬後の長期寛解維持および再燃リスクとの関係性を明らかにし、製剤毎の特性や背景因子との関係を層別解析により明らかにする。候補マーカーの絞り込みは、我々がこれまで検討してきた MBDA, 14-3-3, collagen degeneration products に加え、新規にサイトカイン・サイトカインレセプター、接着分子、プロテイナーゼ、および代謝マーカーを中心に探索を進め、各々を酵素抗体法(ELISA)あるいは Cytometric Beads Array (CBA)により測定する。我々はすでに van der Heijde 's modified total Sharp score 法による関節破壊を含む豊富なデータベースを有しており、これらを最大限活用することにより、効率的に将来性のあるバイオマーカーの特定が可能と見込まれる。

本研究は、バイオマーカーによる客観的な指標と、RA の重要なアウトカムである関節破壊の程度、さらには休薬後の寛解維持との関連を明らかにすることにより、RA における真の寛解とは何か、を明らかにする事が期待される。

本研究では、RA の標準化されたアウトカム評価を通じて治療前に関節破壊と寛解休薬後再燃の両者のリスクファクターを予測可能な画期的バイオマーカーを検索する点で独創的であり、さらには RA 病態のより深い理解に繋がる事が期待される。

さらに、本研究を端緒とする発展により、将来は耳採血など僅か一滴の血液で誰もが簡便かつ客観的に繰り返し RA の病態把握が可能となり、より多くの RA 患者に適切な治療介入および寛解休薬を供与できることが期待される。また、分子生物学的意味での真の寛解状態の解明に繋がる事が期待される。加えて、本法により関節破壊を完全に抑制できるようなゴール設定が実現できれば、RA の治療戦略において最も重要な評価法としての位置付けが確立され、オバマ大統領が提唱する precision medicine の実現に役立つ可能性を有する。

3. 研究の方法

産業医科大学第1内科学講座において収集した生物学的製剤使用 RA 患者コホート (First Registry) のデータベースおよび保存血清を用いて、MBDA, 14-3-3, collagen degeneration products を中心に、van der Heijde 's modified total Sharp score 法による関節破壊評価との関係性の検証を行った。この RA 患者コホートでは、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・52 週後の手・足レントゲン、血清保存が完了している。また、並行してさらに症例の蓄積、および、新規にサイトカイン・サイトカインレセプター、接着分子、プロテイナーゼ、および代謝マーカーを中心に探索を進めた。

また、研究代表者は研究期間中に広島大学に移動したため、移動先における研究継続のため広島大学病院リウマチ・膠原病科における早期関節リウマチレジストリの構築を開始した。このレジストリでは、RA を診断確定時ないし抗リウマチ薬による初回治療開始時において登録し、登録時および 24 週、52 週における臨床データ (年齢、性別、罹病期間、疾患活動性、機能障害、合併症、治療内容、有害事象など) 手足レントゲン画像、ならびに血清保存を行い、新たに 14-3-3、Calprotectin (S100A8/A9)、IL-6、TNF、CXCL10、TGF- β 、Activin A などの新規血清バイオマーカーとしての可能性と意義についての検討を開始している。

4. 研究成果

1. バイオマーカーによる関節破壊予測の可能性の検証

上記コホートで MBDA, 14-3-3, collagen degeneration products を中心に、van der Heijde 's modified total Sharp score 法による関節破壊評価との関係性の検証を行い、当該バイオマーカーが関節破壊の程度を予測・反映しうることを明らかにした。

2. 関節破壊予測を可能な新規バイオマーカーの探索

上記 1. と並行して、関節破壊予測可能な新規バイオマーカーを、サイトカイン・サイトカインレセプター、接着分子、プロテイナーゼ、および代謝マーカーを中心に探索を進め、III 型コラーゲン MMP 分解産物(C3M)および III 型プロコラーゲン(ProC3)が関節リウマチにおける線維化のマーカーとなりうることを示した。

また、広島大学病院リウマチ・膠原病科における早期関節 RA レジストリの構築を開始した。
3. DMARDs 未治療早期関節リウマチレジストリの構築と、未治療早期関節リウマチ血清におけるアウトカム予測新規バイオマーカー創出に関する検討

本レジストリ(Three Arrow Registry)では、未治療関節リウマチ患者を初回抗リウマチ薬治療開始時において登録し、登録時および 24 週、52 週における臨床データ(年齢、性別、罹病期間、疾患活動性、機能障害、合併症、治療内容、有害事象など)、手足レントゲン画像、ならびに血清保存を行う。すでに 2018 年 6 月より症例登録を開始しており、今後得られた治療開始前血清を用いて、14-3-3、Calprotectin(S100A8/A9)、IL-6、TNF、CXCL10、TGF- β 、Activin A などの新規血清バイオマーカーのアウトカム予測因子としての可能性と意義について検討を行う計画である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

1. Gudmann NS, Hirata S, Karsdal MA, Kubo S, Bay-Jensen AC, Tanaka Y. Increased remodelling of interstitial collagens and basement membrane is suppressed by treatment in patients with rheumatoid arthritis: serological evaluation of a one-year prospective study of 149 Japanese patients. Clin Exp Rheumatol, 36:462-470. 2018 (査読あり)
2. 平田信太郎: SLE バイオマーカーとしての可溶性 VCAM-1. リウマチ科 57 巻 3 号. 317-320. 2017 (査読なし)
3. Hirata S, Li W, Kubo S, Fukuyo S, Mizuno Y, Hanami K, Sawamukai N, Yamaoka K, Saito K, Defranoux NA, Tanaka Y. Association of the multi-biomarker disease activity score with joint destruction in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment in clinical practice. Mod Rheumatol, 26:850-856. 2016 (査読あり)

[学会発表](計 13 件)

1. Shintaro Hirata, Kei Araki, Hiroki Kohno, Kazutoshi Yukawa, Tadahiro Tokunaga, Tatsuomi Kuranobu, Katsuhiko Oi, Yusuke Yoshida, Tomohiro Sugimoto, Keisuke Oda, Takaki Nojima, Eiji Sugiyama: Practical Optimization of Methotrexate Dose Improves Disease Control of Rheumatoid Arthritis Despite Reduction or Discontinuation of Oral Glucocorticoids. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting. Chicago, USA, 2018.
2. 平田信太郎: 疾患活動性評価の正確化 (Multi-biomarker disease activity(MBDA)score による活動性評価). 第 33 回日本臨床リウマチ学会(招聘講演). 東京, 2018
3. S. Hirata, T. Kondo, K. Yukawa, T. Tokunaga, T. Kuranobu, K. Oi, Y. Yoshida, M. Funaki, K. Oda, T. Nojima, E. Sugiyama: OPTIMISATION OF METHOTREXATE DOSE INDUCED SUCCESSFUL REDUCTION OF GLUCOCORTICOIDS WITHOUT IMPAIRED DISEASE CONTROL IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. EULAR 2018. Amsterdam, Netherlands, 2018
4. S. Hirata, M. Kaneda, T. Isayama, Y. Gui, A. Marotta, W. P. Maksymowych, Y. Tanaka. MULTICENTER 14-3-3ETA BIOMARKER REPRODUCIBILITY; MULTICENTER 14-3-3ETA BIOMARKER REPRODUCIBILITY; THE JAPANESE EXPERIENCE. EULAR2017. Madrid, Spain, 2017
5. S. Hirata, A. Marotta, K. Hanami, Y. Tanaka. 14-3-3ETA PREDICTS JOINT DAMAGE PROGRESSION AND 14-3-3ETA PREDICTS JOINT DAMAGE PROGRESSION AND FLARING AFTER ADALIMUMAB DISCONTINUATION. EULAR2017. Madrid, Spain, 2017
6. 平田信太郎, 近藤拓馬, 湯川和俊, 徳永忠浩, 倉信達臣, 大井勝博, 吉田雄介, 舟木将雅, 小田啓介, 野島崇樹, 杉山英二: 当科開設以来の関節リウマチ(RA)に対する生物学的抗リウマチ薬(bDMARDs)選択と継続に関する検討. 第 28 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会. 徳島, 2017
7. 田中良哉, 平田信太郎, 花見健太郎, Anthony Marotta: 血清 14-3-3 による関節リウマチ患者に於けるアダリムマブ(ADA)治療中止後の関節破壊進行と再燃の予測. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 2017
8. 平田信太郎, 中野和久, 久保智史, 杉山英二, 田中良哉: 関節リウマチに伴う間質性肺疾患(RA-ILD)に対するタクロリムス(TAC)の有効性. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 2017 田中良哉, 平田信太郎, 花見健太郎, Anthony Marotta: 血清 14-3-3 は関節リウマチ患者のトシリツマブ治療反応性を予測できる. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 福岡, 2017
9. Shintaro Hirata, Xingbin Wang, CC Hwang, Ipei Miyagawa, Satoshi Kubo, Kazuhisa

- Nakano, Shingo Nakayamada, Kazuyoshi Saito, Nadine A. Defranoux, Yoshiya Tanaka. Predicting Flare and Sustained Clinical Remission after Adalimumab Withdrawal Using the Multi-Biomarker Disease Activity (MBDA) Score. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. Washington, DC, USA, 2016
10. Shintaro Hirata, Anthony Marotta, Kentaro Hanami, Yoshiya Tanaka, Lower Baseline 14-3-3 η Levels Are Associated with Better Patient Reported Outcomes in Tocilizumab Treated Patients. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. Washington, DC, USA, 2016
 11. S. Hirata, N.S. Gudmann, S. Kubo, M. Karsdal, A.C. Bay-Jensen, Y. Tanaka. ANTI-JAK IS ANTI-FIBROTIC IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. EULAR 2016. London, UK, 2016
 12. S. Hirata, K. Hanami, A. Marotta, Y. Tanaka. BASELINE SERUM 14-3-3 ETA INDEPENDENTLY PREDICTS CLINICALLY IMPORTANT IMPROVEMENTS IN HAQ-DI IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH TOCILIZUMAB. EULAR 2016. London, UK, 2016
 13. S. Hirata, S. Tang, C.C. Hwang, I. Miyagawa, S. Kubo, K. Nakano, S. Nakayamada, K. Saito, N.A. Defranoux, Y. Tanaka. PREDICTIVE VALUE OF THE MULTI-BIOMARKER DISEASE ACTIVITY (MBDA) SCORE FOR FLARE AND SUSTAINED REMISSION IN THE HONOR STUDY. EULAR 2016. London, UK, 2016

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

広島大学病院リウマチ・膠原病科>研究紹介

<https://home.hiroshima-u.ac.jp/hrheuma/reseach/index.html>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。