

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16139

研究課題名(和文) 関節リウマチにおけるHLAと生物学的製剤への治療反応性の関連解析

研究課題名(英文) Relationship between HLA-DRB1 and therapeutic response to biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis

研究代表者

井上 眞璃子(Inoue, Mariko)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：60816601

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：関節リウマチ(RA)の治療は生物学的製剤の開発によって劇的に改善したが、どういった背景因子の患者において生物学的製剤が有効であるかは定まった見解が得られていない。本研究ではRAの疾患感受性遺伝子であるHLA-DRB1と生物学的製剤の治療反応性との関連を検討した。生物学的製剤を初めて使用したRA患者106例のHLAを調べ、生物学的製剤を使用して3ヶ月後の疾患活動性が50%以上改善している場合を治療反応性ありとして解析した。その結果、生物学的製剤のうち、アバタセプトの有効性とHLA-DRB1\*04:05が関連している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチ(RA)は関節滑膜炎を主体とする自己免疫性疾患であり、RAによる関節痛や関節破壊にともなう身体機能障害は社会的損失や経済的損失を生じる。RAの治療は生物学的製剤の開発によって劇的に改善したが、生物学的製剤を使用しても改善が得られない症例も経験し、どういった背景因子の患者において生物学的製剤が有効であるかは不明な点が多い。今回の研究ではRAの疾患感受性遺伝子であるHLA-DRB1と生物学的製剤の治療反応性との関連を検討し、アバタセプトの有効性とHLA-DRB1\*04:05が関連している可能性が示唆された。患者さんの背景因子にあわせた治療薬選択の根拠になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The treatment of rheumatoid arthritis (RA) has been dramatically improved by the development of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). However, there is no definitive consensus on the what backgrounds of patients are related to the efficacy of bDMARDs. HLA-DRB1 is a disease susceptibility gene for RA. In this study, we analyzed the relationship between HLA-DRB1 alleles and the therapeutic response to bDMARDs. We enrolled 106 RA patients who started first bDMARDs. HLA typing with NGS was performed by peripheral blood. Treatment response was defined as achievement of Simplified Disease Activity Index 50% improvement (SDAI50) at three months. As a result, it was suggested that HLA-DRB1\*04:05 carrier might be related to the effectiveness of abatacept.

研究分野：リウマチ学

キーワード：関節リウマチ 生物学的製剤 HLA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis : RA) は関節滑膜炎を主体し、間質性肺炎などの関節外臓器病変も併発する全身性の自己免疫性疾患である。有病率は 0.4-1%とされ、全身性の自己免疫疾患で最も有病者数が多い。発症年齢は 40 歳代をピークとし、発症早期から関節破壊が進行して不可逆的な機能障害を生じる。生産年齢での発症が多い為、RA による関節痛や関節破壊にともなう身体機能障害は社会的損失や経済的損失を生じる。

RA の病態は未だ不明な点が多いが、遺伝学的解析によって約 100 種類が RA の疾患感受性遺伝子として報告されている (*Nature*. 506:376-381, 2014)。これまで報告された疾患感受性遺伝子のうち、RA の発症と最も確実な関連を示すものは *HLA-DRB1* 遺伝子であり、*HLA-DRB1* アレルのアミノ酸配列のうち position 70-74 が QKRAA, QRRAA あるいは RRRAA のいずれかの配列は shared epitope (SE) と称され、抗原提示において RA の発症や病態に関与していると考えられている。*HLA-DRB1* のうち、position 11 のアミノ酸がバリンであると、レントゲン上での骨破壊進行が早く、死亡率も高いとする報告がなされ (*JAMA*. 313:1645-1656, 2015)、*HLA-DRB1* のアミノ酸配列による RA の疾患活動性の違いが着目されている。

RA の治療に関しては、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ 、IL-6 を阻害する生物学的製剤や、細胞内の炎症性シグナル伝達を阻害する JAK 阻害剤、サイトカイン産生を誘導する T 細胞の活性化阻害作用を持つアバタセプト (ABT) が開発され臨床使用されている。これらの生物学的製剤や分子標的薬は RA の疾患活動性を改善し、骨破壊抑制効果も示されている。しかし生物学的製剤を使用しても疾患活動性の改善が得られない症例も実臨床では経験し、こういった背景因子の患者において生物学的製剤が有効であるかは不明な点が多い。遺伝学的背景と生物学的製剤の有効性の関連に関しては、GWAS で SNP との関連を検討した報告がある (*Ann Rheum Dis*, 72:1375-1381, 2013.)。また、HLA と生物学的製剤の治療効果との関連に関しては、イギリスの RA コホートである BRAGGSS のデータを用いた研究で、*HLA-DRB1* の position 11, 71, 74 におけるアミノ酸がそれぞれバリン、リシン、アラニンの場合に TNF 阻害薬による疾患活動性が有意に改善し、ヘテロ接合体よりホモ接合体の方が治療反応性に優れていると報告されている (*JAMA*. 313:1645-1656, 2015)。本邦からは *HLA-DRB1* の SE 陽性例で ABT に対する治療反応性が良いとする報告がある (*Ann Rheum Dis*. 77(8): 1234-1236, 2017)。本邦からの報告は少なく、定まった見解は得られていない。

## 2. 研究の目的

本研究では RA において、疾患活動性遺伝子である *HLA-DRB1* と、生物学的製剤への治療反応性の関連を明らかにすることを目的とした。HLA アレルの頻度は人種間で異なり、治療効果に対する HLA の関与も人種間で異なることが想定され、他国のコホート研究の結果が必ず適応されるとは言い難く、我が国独自のデータが必要となる。また、生物学的製剤は薬価が高額であり、医療経済の観点からもこういった背景因子を持つ患者で有効性が期待できるのかの検討は必要であると考えられる。この解析を通して本邦における *HLA-DRB1* アレルと生物学的製剤ごとの治療反応性を評価し、HLA 含めた背景因子に応じて RA の治療選択を行う Precision Medicine の構築の一助になると考えた。

## 3. 研究の方法

当科で 2012 年 6 月-2018 年 8 月の間に初回生物学的製剤を導入し、3 ヶ月以上継続している RA 患者を対象とした。同意取得後、末梢血を用いて NGS 法により HLA タイピングを行った。治療開始時と、治療開始 3 ヶ月後の疾患活動性評価を行った。治療開始 3 ヶ月の Simplified Disease Activity Index (SDAI) が治療前と比較し 50%以上改善している場合 (SDAI50 達成) を、治療反応性ありとした (*Arthritis Care Res*. 2019 doi: 10.1002/acr.23914)。SDAI50 達成を治療反応性ありと評価することで、急性期炎症反応で

ある CRP や ESR を改善させる効果を持つ IL-6 阻害薬についても適切に治療反応性を評価できると考えた。SDAI50 達成に特定の HLA-DRB1 アレルの関与があるか Fisher 検定により検討し、多重比較検定で補正した。

#### 4 . 研究成果

RA 患者 106 例について同意を得て HLA タイピングを行った。使用した生物学的製剤の種類は、ABT 37 例、TNF 阻害薬 (TNFi) 41 例、トシリズマブ (TCZ) 28 例であった。3 か月後の SDAI50 達成率は、ABT 群で 49%、TNFi 群で 51%、TCZ 群で 54%だった。全生物学的製剤における SDAI50 達成に関与する HLA-DRB1 アレルは特定できなかった。生物学的製剤ごとに検討した場合、ABT 投与群において HLA-DRB1\*04:05 キャリアでは SDAI50 達成が Fisher 検定で  $p=0.022$  であったが、多重検定では有意でなかった。HLA-DRB1\*04:05 以外の HLA-DRB1 アレルと、ABT 投与における SDAI50 達成との関連はみられなかった。また、TNFi 群や TCZ 群では HLA-DRB1 アレルと SDAI50 達成に有意な関連はなかった。今回の研究から、HLA-DRB1\*04:05 は ABT の有効性と関連がある可能性が示唆された。今後症例数を増やして検討を行っていく予定である。

5. 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 井上真璃子、永淵泰雄、太田峰人、土屋遥香、立石晶子、神田浩子、藤尾圭志
2. 発表標題 関節リウマチにおけるHLA-DRB1と生物学的製剤への治療反応性の関連解析
3. 学会等名 日本リウマチ学会学術集会
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----