

2018年7月17日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## リウマチ治療における分子的寛解状態の解明 —精密医療の実現や新規創薬に向けた一歩—

慶應義塾大学医学部内科学（リウマチ・膠原病）教室の竹内勤教授、鈴木勝也専任講師、微生物・免疫学教室の吉村昭彦教授らは、武田薬品工業株式会社との共同研究により、関節リウマチ患者の寛解状態の分子特徴を多層オミックス解析（注1）により明らかにしました。

薬物療法により、関節の痛みや腫れがほぼない寛解状態（臨床的寛解）を達成することが可能になりましたが、体の中の分子の状態が健常人にどの程度近づいているかは分かっていませんでした。そこで、様々な分子の発現量のデータに基づいて寛解を定義し（以下、「分子的寛解」）、患者体内の分子状態を経時的に観察したところ、薬物療法により分子的寛解が誘導されることがわかりました。さらに、分子的寛解の程度は長期にわたる関節リウマチの炎症の度合いや身体機能障害の指標と強い関連が認められ、持続的な寛解に重要であることが明らかとなりました。

一方で、一部の分子特徴は薬物療法後も依然として健常人と異なっており、これらは現在用いられている炎症度合いや身体機能障害の指標とは関連しない関節リウマチ患者の特徴であることも見いだされました。さらに、患者体内の分子情報に関する公共データを利用した解析から炎症性腸疾患や肥満患者の特徴と共通点が認められることから、これらの疾患の病態解明や創薬への応用の可能性も考えられます。

かねてより産学連携のもとで行われた本研究は、質の高い臨床情報と最新の多層オミックス・バイオインフォマティクス技術（注2）を統合し、分子的寛解という新たな治療目標を示す画期的な成果を上げました。今後、関節リウマチの精密医療の実現や新規創薬に向けた貴重な一歩となることが期待されます。

本研究成果は、2018年7月16日（英国時間）に国際科学論文誌『Nature Communications』のオンライン版に掲載されました。

### 1. 研究の背景と概要

関節リウマチは、疾患修飾性抗リウマチ薬（注3）の進歩により、病状の進行抑制が可能となってきましたが、痛み、機能障害、疲労感などが残存してしまうことがあり、薬剤が不要となるような持続的な寛解状態は、十分に達成されていません。臨床的に炎症が認められる関節リウマチ患者を薬剤治療し、関節の痛みや腫れがほぼない寛解状態（臨床的寛解）となった場合、体の中の分子の状態は健常人により近くなると考えられます。これまで、薬効と

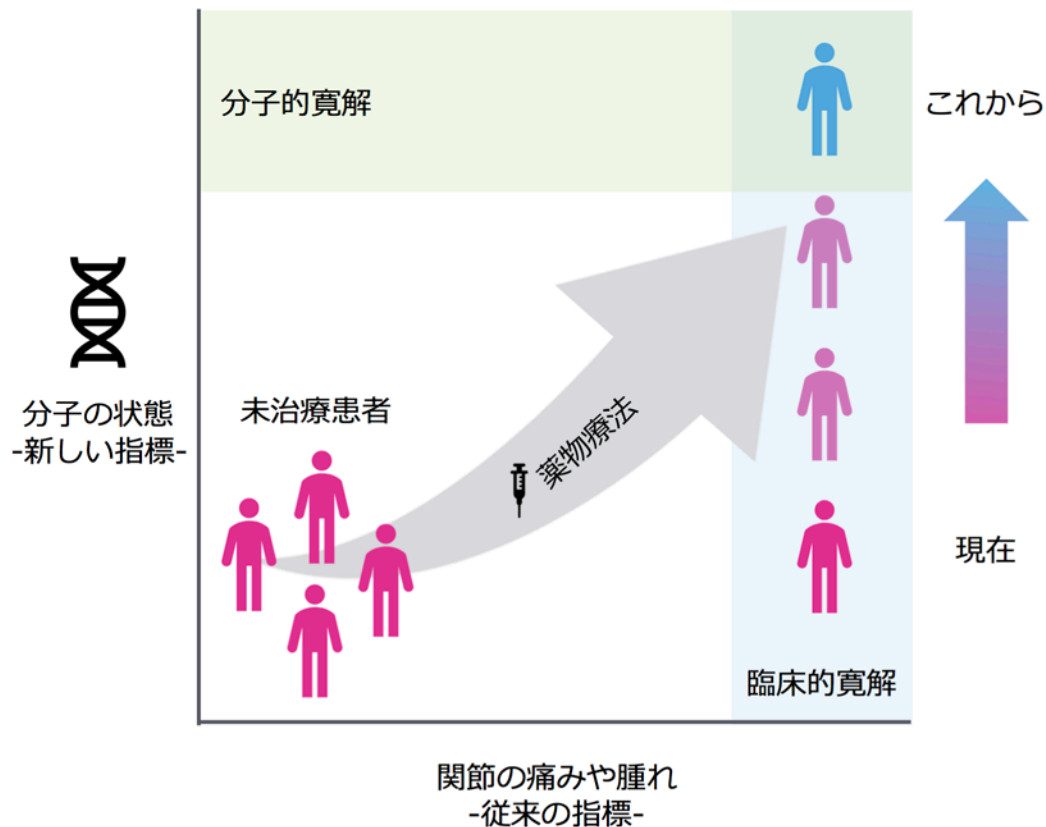
関連する分子特徴は精力的に調べられてきましたが、薬剤による寛解状態の詳細については不明であったため、今回の研究では、より精密な方法を用いて分子的寛解の特徴を解明しました。

最初に、炎症を起こした状態にある関節リウマチ患者の末梢血の多層オミックスデータ（トランスクリプトーム、プロテオーム、免疫表現型）を健常人と比較して、両者を識別する分子情報に基づく客観的な診断モデルを開発し、疾患状態のスコア化を行いました（図1）。



【図1.】 関節リウマチ患者の分子状態の評価法

これらの分子特徴は、現在、標準的に用いられている3種類の疾患修飾性抗リウマチ薬である、メトトレキサート、TNF阻害薬（インフリキシマブ）、IL-6受容体阻害薬（トシリズマブ）によりいずれも健常人の状態に近づくことを疾患プロスペクティブコホート解析（注3）により明らかにしました。この解析で、臨床的寛解と分子的寛解の指標には一定の乖離が認められ、臨床的寛解例には分子的寛解例と非寛解例が存在することが明らかになりました。さらに、分子的寛解の程度は、長期にわたる関節リウマチの炎症度合いや身体機能障害の指標と強い関連が認められ、持続的な寛解に重要であることが明らかとなりました。以上の結果から、関節の痛みや腫脹といった従来の指標では捉えきれない体の中の状態を評価する指標として、分子的寛解という概念を定義し、新たな治療目標としての可能性を提唱しました（図2）。



【図 2.】 関節リウマチ患者の新たな治療目標「分子的寛解」の概念

一方で、一部の分子特徴は薬物療法後も依然として健常人と異なっており、これらは現在用いられている炎症度合いや身体機能障害の指標とは関連しない関節リウマチ患者の特徴であることも見いだされました。これらの分子特徴は800のRNAと13のタンパク質で構成され、免疫細胞のリファレンスデータとの照合により、好中球、単球、ナチュラルキラー細胞との関連が示唆されました。また、患者体内の分子情報に関する公共データを利用した解析から炎症性腸疾患や肥満患者とより共通する特徴であることも明らかになりました。今後、これらの疾患の病態解明や創薬への応用の可能性も考えられます。

## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究で解明された分子的寛解の特徴は、依然として不明な病態のメカニズムの解明の手掛かりになるとともに、関節リウマチの精密医療の実現や新規創薬に向けた重要な一歩となることが期待されます。

かねてより産学連携のもと、質の高い臨床情報を集積した疾患プロスペクティブコホートを作成し、最新の多層オミックス・バイオインフォマティクス技術により、関節リウマチの分子的寛解の臨床的意義、完全分子的寛解への道標を見いだすことができたことにより、本アプローチの他の疾患への応用も期待されます。

今後は、分子的寛解を新たな治療目標とした臨床研究を実施することにより、精密医療の実現に向けた検討を予定しています。

なお、本研究において取得された239検体におよぶ多層オミックスデータは無償で公開されます。異なる視点で本データを再活用することで、関節リウマチに関する新しい知見（治

療仮説、バイオマーカーなど)の発見が促進されることも期待されます。データの公開については、論文に詳細が記載されます。

### 3. 特記事項

本研究は、慶應義塾大学と武田薬品工業株式会社との共同研究「免疫疾患の発症メカニズムの解明に基づく創薬ターゲットの探索に関する研究」によって行われました。

### 4. 論文

英文タイトル : Multi-omics monitoring of drug response in rheumatoid arthritis in pursuit of molecular remission

タイトル和訳 : 関節リウマチにおける薬剤反応のマルチオミックスモニタリング : 分子的寛解の追求

著者名 : 田崎真哉、鈴木勝也、葛西義明、竹下勝、室田敦子、近藤泰、安藤達哉、中山裕介、奥藪夕海、滝口麻衣子、栗栖里奈、宮崎宇広、吉本桂子、安岡秀剛、山岡邦宏、森田林平、吉村昭彦、豊柴博義、竹内勤

掲載誌 : Nature Communications オンライン版

#### 【用語解説】

(注1) 多層オミックス解析 : ゲノム、転写産物、タンパク質などの網羅的生体分子情報を複数集めて統合的に研究する手法。

(注2) バイオインフォマティクス : 生命情報科学。生物学のデータを情報科学の手法によって解析する学問および技術。

(注3) 疾患修飾性抗リウマチ薬 : 免疫異常を修飾することによりリウマチの活動性を抑える薬剤の総称で、免疫調節薬、免疫抑制薬、生物学的製剤、低分子分子標的薬などが含まれる。

(注4) 疾患プロスペクティブコホート解析 : 特定の要因に曝露した集団と曝露していない集団を一定期間追跡し、研究対象となる疾病の発生率を比較検討の上、将来の疾患などを予測する解析。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部  
内科学 (リウマチ・膠原病) 教室  
教授 竹内 勤 (たけうち つとむ)  
専任講師 鈴木 勝也 (すずき かつや)  
TEL : 03-5363-3786 FAX : 03-5379-5037  
E-mail: katsuyas@z5.keio.jp

#### 【本リリースの発信元】

慶應義塾大学  
信濃町キャンパス総務課: 鈴木・山崎  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612  
E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp  
<http://www.med.keio.ac.jp/>  
※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。