

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))

総合研究報告書

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立 (H24-難治等(難)-指定-001)

研究代表者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター, 免疫学・病害動物学

研究要旨:再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis、以下 RP)は、全身の軟骨に炎症を来たしうる原因不明の難治性疾患である。本邦における患者数は 500 人程度と推定され、疫学・病態研究が端緒についたばかりであり、診断・治療指針は未確立である。

本研究では平成 21～23 年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業[課題名:疾患の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究]における疫学調査による、RP における免疫抑制剤の有効性という新知見をうけ、臨床データと研究データの追跡を含めた前向き研究の確立に主眼を置いた。

その結果、臨床データの収集に関しては、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究(JPA 研究班)」の分担研究を担当することによって、「患者主体」レジストリ、すなわち患者自身によるきめの細かな症状等の追跡調査体制を整えた。

細胞性免疫機能の検討では Th1 細胞機能亢進が明確になり、そこに Th17 細胞が関与している可能性が示唆された。今後 Th1 細胞機能の是正が治療につながる可能性がある。

新患者レジストリ方法と新たな免疫機能検査法を有機的に結合させることで、迅速な治療指針の確立を図る。

研究分担者:

岡 寛 東京医科大学
八王子医療センター

遊道和雄 聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター

山野嘉久 聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター

清水 潤 聖マリアンナ医科大学
免疫学・病害動物学

A. 研究目的

i)研究の背景

再発性多発軟骨炎の疫学

再発性多発軟骨炎(relapsing polychondritis、以下 RP)は、原因不明で稀な難治性疾患である。本邦における疫学情報や病態研究は不十分であり、かつ診断・治療のための指針が作成されていない。その為、認知度が低く診断が見過ごされて

いるケースも多く、気道軟骨病変などの臓器病変を伴う患者の予後は極めて不良であり、診断、治療法の確立が急務である。

我々は平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業[課題名:再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立]において、RP に対する患者実態・疫学調査(RP 239 症例)を行ない、本邦の患者実態として、本邦全体の患者数がおおよそ 500 人程度と推定されること、発症年齢は 3 歳より 97 歳まで多年齢層にわたり、平均は 52.7 歳であること、男性と女性の割合がほぼ同じであること、重症例となりやすい気道病変を持つ患者の割合が 50%程度になることを明らかにした。治療においては、気道病変はステロイド単独治療ではその病勢を抑えられないため、免疫抑制剤(メトトレキサート)が必要となることを発見した(文献 1)。

そこで現在免疫抑制剤を用いた臨床試験を計画しており、そのため新たな患者登録・追跡システムが必要となった。

日本難病・疾病団体協議会(JPA)

難病に対する患者支援の会も難病対策の歴史とともに発展してきた。難病対策の制定当時、「全国難病団体連絡協議会」「全国患者団体連絡協議会」がすでに活動中であったが、1986 年前者とそれぞれの地域難病連絡協議会が合併し、「日本患者・家族団体協議会(JPC)」が設立。さらに2005 年後者と JPC が合併する形で日本難病・疾病団体協議会(JPA)が結成された。行政、医療・医育機関への働きかけ、難病対策における国際協力、研究事業等を手掛ける。

研究事業の一環として、同組織が研究代表を務める厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究(JPA 研究班)」がある。現在の主な研究内容は、国内外の患者会の調査・報告と患者レジストリの構築である。RP 研究班も JPA 研究班の研究分担者として、モデル疾患におけるレジストリ収集項目に関する予備的調査を委託された。

ii) 本研究の目的

本研究の目的は、大きく二つ存在する。

①RP における治療臨床試験に向けた、高効率で正確である患者レジストリ方法の構築。JPA 研究班の持つ IT 技術と、国際的な視点を積極活用する。

②新規疾患パラメータの発見。これまで RP 患者の疾患活動性は CRP や抗 type II コラーゲン抗体によって評価されており、急性期には多くの RP 患者で高値を認める。しかしながら、CRP が正常範囲内にある症例でも軟骨の破壊・線維化が進む症例も多く、CRP では疾患活動性の評価が困難な面がある。また抗 type II コラーゲン抗体も疾患活動性との相関が報告されているが、陽性者は RP 患者の 30~50%にすぎず、感度・特異度もあまり高くないという報告がある。そこで、昨年度

までに RP 患者で感度のよいマーカーを同定する目的で 28 種類のマーカー候補分子の中から、健常者と比較して RP 患者血清で有意に高値を示す分子を探索し、可溶性 TREM-1(sTREM-1)、インターフェロン γ 、CCL4/MIP-1 β 、VEGF および MMP-3 を同定した。(文献 3)今年度は、疾患活動性をより正確に反映するマーカーを検討した。

iii) 期待される研究成果

- ①患者登録・追跡における IT 技術の積極利用による、高効率化。
- ②情報収集の多元化による、患者愁訴の綿密な収集。
- ③JPA 研究班を通じて、国レジストリ作成への意見反映の試み。
- ④RP の病態・病勢を的確に反映する、簡便な検査法の確立。
- ⑤RP に有効性が高いと考えられるメトトレキサート治療の前向き研究における評価方法の確立。

(倫理面への配慮)

臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第 2406 号)同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体は、提供者を特定できないように個人情報管理者が連結不可能匿名化により番号化し、患者の人権擁護に努めた。

B. 研究結果の概要

i) 臨床研究における患者チェックリストの作製

メトトレキサートを用いた臨床研究に向けた、患者チェックリストを作成した(鈴木 分担研究報告書参照)。現在に至っても RP に特異的な検査所見は存在しないため、国際的に用いられている RP の診断基準(マクアダムス、ダミアニの診断基準)は臨床症状に基づいている。そのため初発時

および経過にあわせた症状を記載できるように工夫した。

また、主治医への負担の軽減をはかり、できるだけ項目の簡略化を行った。そのため患者健康スケール評価もできるだけ少くしたが、報告には不十分となるため課題が残存する。

ii) JPA 研究班における予備的調査報告

25年度の JPA 研究班研究は、国の難病対策の改編を受けて、「患者および患者支援団体等による研究支援体制の構築に関わる研究班」(通称橋本班)との共同研究体制をとった。それぞれのレジストリ内容は、JPA 班ではデータを含めある程度のセキュリティをかけるもの、一方の橋本班ではソーシャルネットワークも使用した患者間の連携を重要視したものと差がある。レジストリ方法は今後とも改良を要するが、安全を考える上で登録情報を制限する方向性が出てくるものと思われる。一方で、症状等の患者の直接的な情報は、回収しやすくなるとも考えられる。RP は再発性の疾患であり、このレジストリからは貴重な情報を得られる可能性がある。また、今後の研究においては、本班研究独自の情報集経路を確立する必要性が生じたこととなる。

iii) 疾患活動性をより正確に反映するマーカーの検討

(1) 近年、様々なヒト免疫疾患においてTh1細胞およびTh17細胞という獲得免疫の主要な細胞に異常がみられることが報告されている。そのTh1/Th17細胞の生成に重要であるサイトカインの血中濃度を測定した。RPにおいてTh1細胞が産生するIFN γ の上昇、Th1細胞の維持に重要なIL-12の低下がみられ、Th1細胞の過剰な活性化とそのネガティブフィードバックが考察された(図1)。

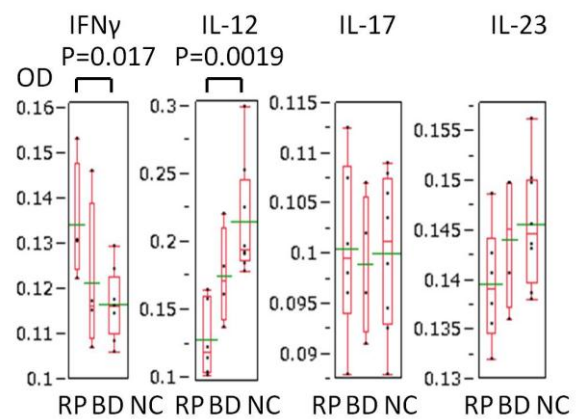


図1 RP、ベーチェット病(BD;疾患コントロール)、健常者(NC)の血中Th1/Th17細胞関連サイトカイン濃度

さらにそのIFN γ 濃度はIL-23濃度と正相関(P=0.028)を示した(図2)。IL-23がその活性に重要に関与するTh17細胞もTh1細胞機能を介して、二次的にRPの病態形成に関わることが示唆される。

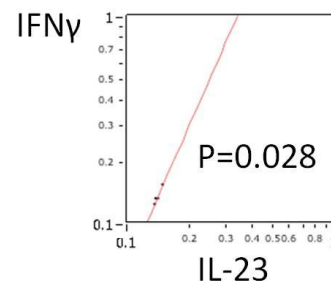


図2 RPにおける血中サイトカイン濃度の相関検討

我々はTh1/Th17細胞機能とその相互関係を鋭敏に反映するリンパ球機能検査も確立しており、今後RPでの詳細な解析を行う。

(2) 28種類のマーカー候補分子を活動性RP患者群と非活動性RP患者群で比較すると、RPのマーカーとして報告のあるCRPおよび抗typeIIコラーゲン抗体は確かに活動性RP患者において高値を示した。sTREM-1は活動性RP患者群において有

意に高値を示した (P=0.0403)。患者の臨床症状・検査所見をsTREM-1が反映するのかを検討した。メトレキサートによる治療を開始後、嘎声が改善すると同時に、720.5 pg/mlと異常高値を示していたsTREM-1レベルが106.6 pg/mlまで低下した。この値は我々が以前、決定した「健常者とRP患者を判別するカットオフ」である158 pg/mlを下回るレベルである。また、重要なことにメトレキサート投与前、CRP値は0.41 mg/dlと正常値に近く、疾患活動性が捉えられていない状況においても、sTREM-1値は異常高値を示した。

これらの成績からは、血清sTREM-1レベルは活動性RPおよび非活動性RPも区別することが可能であり、RPの疾患活動性マーカーとして優れていることが明らかとなった。

C. 結論

JPA班の研究により「患者主体」レジストリが形成されつつあり、研究に賛同する患者による登録が開始されている。RPにおいてもすでに10人以上がレジストリに参加している(2014年1月19日現在)。本研究にて、そのレジストリを研究に反映させる体制は整えたものと考えている。

血中サイトカイン濃度の相関検討より、Th1/Th17細胞両者のRP病態形成への関与が推察された。レジストリを利用した前向き追跡研究は適切な治療を考慮するうえで重要であると考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiroshi Oka, Yoshihisa Yamano, Jun Shimizu, Kazuo Yudoh, Noboru, Suzuki. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. *Inflammation and Regeneration*. In press.

- 2) Tamai Y., Hasegawa A., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Eto T., Koh K., Nakamae H., Suehiro Y., Kato K., Takemoto S., Okamura J., Uike N., Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graft-versus-Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Immunology* 2013; 190: 4382-92.
- 3) Sato T., Yamano Y., Tomaru U., Shimizu Y., Ando H., Okazaki T., Nagafuchi H., Shimizu J., Ozaki S., Miyazawa T., Yudoh K., Oka H., Suzuki N. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Modern Rheumatology*, 2014; 24: 129-36.

2. 図書

なし

3. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 出願番号PCT/JP2006/318188
自己組織化軟骨様バイオマテリアル
(2013年2月現在 特許査定手続き中)
2. 特願2010-126487 平成22年6月2日
再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれに用いられる検査キット