

高安動脈炎へのウステキヌマブ（抗 IL-12/23 p40 モノクローナル抗体）の治療効果

京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 特定助教 寺尾 知可史
京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 助教 吉藤 元

研究成果の概要

京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター・寺尾知可史 特定助教（現ハーバード大学博士研究員）と京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・吉藤元 助教らの研究グループは、日本で約 6000 人の希少難病である高安動脈炎について、以前の独自の研究で発症に関わる遺伝子として発見した *IL-12B* 遺伝子がコードする IL-12/23 p40 を抑制する薬であるウステキヌマブを、3 人の高安動脈炎患者に投与し、症状および血液炎症所見の改善効果を認め、ウステキヌマブが高安動脈炎の新規治療薬となる可能性を、世界で初めて示しました。

本研究の背景

高安動脈炎は、大動脈およびその分枝血管に炎症性の狭窄や動脈瘤をきたす疾患で、日本の患者数は約 6000 人と希少な疾患であり、発症年齢は 20 代が最多と若く、女性に多いです。標準治療薬として経口ステロイドがありますが、ステロイドを減量すると約半数で再燃がみられ、進行すると、大動脈弁閉鎖不全、失明、脳梗塞、大動脈瘤などの重大な合併症をきたし、またステロイドの長期投与による副作用が問題となります。ステロイド以外に、高安動脈炎に特異的な治療薬は確立されていません。

2013 年に我々の研究グループは、複数の協力施設と患者会「あけぼの会」の協力を得て 379 人の患者 DNA サンプルを収集し、全ゲノム関連研究により IL-12/23 p40（以下 p40）をコードする *IL-12B* 遺伝子が、高安動脈炎の発症に関連することを報告しました（オッズ比:1.75, 信頼区間:1.42-2.16, $p = 1.7 \times 10^{-13}$, 寺尾ら, *Am J Hum Genet*, 2013）。さらに、同遺伝子が高安動脈炎の合併症である大動脈弁閉鎖不全と関連することを見出しました。p40 は免疫に重要なヘルパー T 細胞の分化・成熟に必要な分子であり、p40 が高安動脈炎病態における重要な分子である可能性が示唆されました。

一方で p40 を標的とする抗体製剤であるウステキヌマブは、別の、p40 が発症に関わる皮膚疾患である尋常性乾癬の治療薬として開発され、同じく p40 が発症に関わる炎症性腸疾患の患者を含めてすでに世界で約 20 万人に投与されています。高安動脈炎に同薬を投与したという文献報告は世界でもありませんでしたが、我々は、①上記の遺伝子研究の結果と②我々の別の研究結果（寺尾ら, *Arthritis Rheumatol*, 2015）で潰瘍性大腸炎（＝炎症性腸疾患の一つ）と高安動脈炎が共通の発症関連遺伝子を有することから、同薬が高安動脈炎に有効であるという予想を立てて、既存治療に抵抗性の患者 3 名に同薬を投与して有効性と安全性を確認するパイロット臨床研究を行いました。

本研究の概要

研究計画について医の倫理委員会の承認の下、経口ステロイドと 1 剤以上の免疫抑制薬を併用しても首の痛みなどの症状の改善が不十分である高安動脈炎患者 3 名に、文書同意を得た上でウステキヌマブ 1 回 45 mg を 4 週間隔で 2 回投与しました。その結果、投与開始から 1~3 か月後に、頭痛・首の痛み・倦怠感などの症状が改善し、血液検査上の炎症所見である CRP、赤沈も改善しました（図 1）。約 3 ヶ月

の研究期間に、特段の副作用を認めませんでした。一方、治療前後に行った画像検査では血管の炎症を示す所見には著変を認めず、長期的予後の改善効果については更なる検討が必要と考えられました。

本研究の意義

少数例を対象としたパイロット研究により、ウステキヌマブが高安動脈炎の新規治療薬となる可能性を、世界で初めて示しました。本研究の成果は、より規模の大きい臨床試験や治験に展開する根拠となります。

複数の遺伝子が発症に関わると考えられる多因子疾患の遺伝子サンプルを収集し、発症に関連する遺伝子を発見して、さらに、その遺伝子を制御する薬が同疾患に有効であることを示した例は、過去にもほとんどなく、その可能性を示した本研究は、意義深いと考えられます。

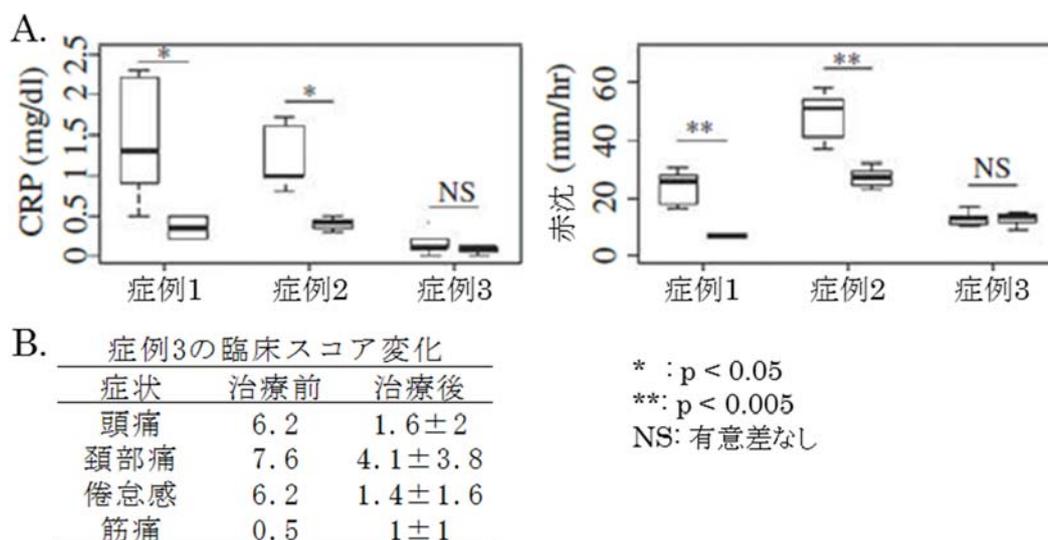


図1. ウステキヌマブ投与前（左）と投与後（右）の血液炎症所見（A）および臨床スコア（B）の変化

本研究成果は、欧州医学雑誌「Scandinavian Journal of Rheumatology」の電子版に近日中に発表予定です。

本論文

Ustekinumab as a therapeutic option for Takayasu arteritis: from genetic findings to clinical application

Chikashi Terao M.D.,Ph.D.^{1,2}, Hajime Yoshifuji M.D.,Ph.D.³, Toshiki Nakajima M.D.³, Naoichiro Yukawa M.D.,Ph.D.³, Fumihiko Matsuda Ph.D.¹, Tsuneyo Mimori M.D.,Ph.D.³

¹Center for Genomic Medicine, ²Center for the Promotion of Interdisciplinary Education and Research,

³Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

Scandinavian Journal of Rheumatology