

氏 名	木下 直彦
(ふりがな)	(きのした なおひこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第41号
学位審査年月日	令和 5 年 1 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Serum IL-13 Predicts Response to Golimumab in Bio-Naïve Ulcerative Colitis (生物学的製剤未使用の潰瘍性大腸炎患者における 血清IL-13はゴリムマブへの治療反応性を予測する)
論文審査委員	(主) 教授 李 相雄 教授 武内 徹 教授 朝日 通雄

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

近年、炎症性腸疾患(IBD: inflammatory bowel disease)の内科治療は目覚ましい発展を遂げた。抗 TNF- α (Tumor Necrosis factor α) 抗体製剤の登場を皮切りに様々な分子標的薬が保険適用となり、患者の予後も大きく改善されてきた。一方、IBD の病態は多様であり、多くの治療選択肢の中から最適な治療薬を選ぶには、薬剤の作用機序のみならず、個々の患者の病態を考慮することが重要となる。そのため、治療薬の選択において疾患の病態を反映する有用なバイオマーカーの開発が望まれている。

抗 TNF- α 抗体製剤である golimumab(GLM)は、潰瘍性大腸炎(UC: ulcerative colitis) に対して高い有効性を示すことが報告されているが、不応の症例も少なくない。また、治療有効性を予測する指標として内視鏡検査により採取された腸管組織による検討でIL-17、

IL-33、Eotaxin-1 などの発現が亢進しているとの報告があるが、より簡便な血清バイオマーカーの検討はほとんどない。

《目 的》

本研究は UC に対する GLM の有効性を予測できる血清バイオマーカーを探索することを目的とした。

《方 法》

2017 年 5 月から 2020 年 10 月までに大阪医科薬科大学病院で GLM を導入した生物学的製剤未使用の UC 患者 23 例を対象とした。患者には寛解導入療法として 0 週目に GLM200mg、2 週目に GLM100mg、6 週目以後維持療法として 4 週間ごとに GLM100mg の皮下注射を行った。

(定義) 臨床的寛解は、2 ポイント以下の partial Mayo (pMayo) score とし、各サブスコアは 0 または 1 とした。臨床的反応は、pMayo score がベースラインから 30%以上減少した場合とした。有効性の評価は、GLM 投与 10 週後に行った。

血清サンプルは GLM 投与前と 6 週後に採取し、IBD あるいは抗 TNF- α 抗体製剤との関連性が報告されている IL-18、IL-4、IL-5、IL-12/IL-23p40、IL-13、IL-13R α 2、IL-15、IL-17、IL-33、Eotaxin-1、Oncostatin M (OSM) の 11 種類の分子を electrochemiluminescence (ECL) 法または、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法で測定した。また、測定した分子と GLM 投与 10 週後の治療成績の関連について受信者動作特性曲線(ROC: receiver operating characteristic curve)を用いて検討した。

《結 果》

23 例の患者を登録し、疾患背景は男性 13 例、女性 10 例、年齢(中央値)47 歳、罹病期間(中央値)1.17 年、臨床経過:再燃寛解型 19 例、慢性持続型 4 例、CRP(中央値)0.52mg/dL、pMayo score: 7 であった。GLM 治療 10 週目における臨床的寛解率は 26% (6/23)、臨床

的有効率は 43% (10/23)であった。GLM 投与前のコルチコステロイド投与量は寛解群で 3.5mg (0-20)、非寛解群で 0mg (0-10)であった。寛解群と比較して非寛解群で年齢が有意に高値であったが (中央値 31 歳 vs 59 歳、 $P = 0.023$)、その他には有意差のある因子は認めなかった。

血清バイオマーカーの検討では、寛解群と比較して非寛解群で GLM 投与前の血清 IL-13 が有意に高値であった (中央値 0 pg/ mL vs 0.475 pg/ mL、 $P = 0.014$)。一方、血清 IL-13R α 2 と GLM 有効性には関連性を認めなかった (中央値 0.11 pg/ mL vs 0.098 pg/ mL、 $P = 0.327$)。また、寛解群、非寛解群で有意差はなかったが、GLM 無効群では有効群と比較して血清 IL-15 が有意に低値であった (中央値 3.91 pg/ mL vs 2.96 pg/ mL、 $P = 0.04$)。その他、IL-18、IL-4、IL-5、IL-12/23 p40、IL-17、IL-33、Eotaxin-1、OSM において GLM 無効群と有効群で差を認めなかった。

GLM の有効性を予測する GLM 投与前の血清 IL-13 の最適な閾値を ROC 曲線にて解析した。臨床的寛解に対する血清 IL-13 の曲線下面積(AUC: area under the curve)0.84 であった。血清 IL-13 濃度を 0.20pg/mL と設定すると、感度 82.4%、特異度 83.3%であった。

GLM 投与前の血清 IL-13 が 0.20pg/mL 以上と 0.20pg/mL 未満の群に分け、Kaplan-Meier 法にて GLM 治療継続率の経時的な解析を行った。54 週までの GLM 治療中止率は 0.20pg/mL 未満の群と比較して 0.20pg/mL 以上の群で有意に高値であった(それぞれ $n = 8$: 34% vs. $n = 15$: 60%、 $P = 0.025$)。

GLM 投与前と投与後 6 週後の血清 IL-13 の推移は寛解群・非寛解群、有効・無効群で有意な変化を認めなかった。さらに、血清 IL-13 と臨床的背景因子との相関性を検討したところ、CRP、罹病期間、アレルギーの既往、ステロイド併用の有無との相関性は認めなかったが、血清 IL-4 と正の相関をする傾向を認めた ($r=0.36$ 、 $p=0.091$)。

《考 察》

本研究では、GLM の UC に対する有効性と血清バイオマーカーとの関連を評価した。その結果、GLM の有効性を予測するバイオマーカーとして血清 IL-13 の有用性が示された。

UCに対する抗TNF- α 抗体製剤に対する治療反応性を予測する臨床指標は十分示されておらず、本研究で血清IL-13がGLMの治療反応性予測因子であることを明らかにしたのは臨床的意義が高いと考える。

IL-13は主にTh2細胞から産生され、IL-4と多くの生理機能を共有し、アレルギーの発症に寄与することが知られている。UCの腸管粘膜組織においてIL-13発現は上昇し、細胞間接着を抑制して組織障害を誘発することが報告されている。一方でTNF- α はIBDにおいて主にTh1、Th17細胞から産生される炎症性サイトカインであり、UCの病態にも関与すると報告されている。今回の結果から、血清IL-13が高値のTh2型免疫応答が優位であるUCに対しては、抗TNF α 抗体製剤であるGLMの有効性が低い可能性が示唆された。

《結 論》

UCに対するGLM治療において、血清IL-13が有効性の予測因子となる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

抗 TNF- α 抗体製剤である GLM は UC に対して一定の有効性を示すものの、無効例も少なからず存在する。個々の病態に応じて治療薬の効果を事前に予測できるバイオマーカーがあれば臨床的な意義は大きい。IBD あるいは抗 TNF- α 抗体製剤との関連性が報告されているバイオマーカーは散見されるが、内視鏡検査により採取された『腸管組織』による検討であり、侵襲的である。そのため申請者らは、より簡便な『血清』でのバイオマーカーを特定することを目的とし研究を行った。

血清バイオマーカーの検討では、寛解群と比較して非寛解群で GLM 投与前の血清 IL-13 が有意に高値であった。また、GLM 投与前の血清 IL-13 が 0.20 pg/mL 以上と 0.20 pg/mL 未満の群に分け、Kaplan-Meier 法にて GLM 治療継続率の経時的な解析を行ったが、54 週までの GLM 治療中止率は 0.20 pg/mL 未満の群と比較して 0.20 pg/mL 以上の群で有意に高値であった。これらの結果から、GLM 治療 10 週目の有効性と GLM 投与前の血清 IL-13 の関連性が示された。

IL-13 は Th2 型免疫応答に関与しているため、血清 IL-13 が高値の Th2 型免疫応答が優位の UC において抗 TNF- α 抗体製剤である GLM の有効性が低いことは理論上、矛盾のない結果である。

本研究は血清を用いた検討であるが、今後は腸管組織における分子発現を同時に解析することで、より詳細な病態解明、およびバイオマーカーの確立に繋がると考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Clinical Medicine 2022,11(17),4952

doi: 10.3390/jcm11174952.