

高安動脈炎全ゲノム関連解析結果に基づいた機能解析と治療の試み

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



要 約

高安動脈炎は大動脈及びその主要分枝を侵す自己免疫性血管炎である。我々はこれまでに全ゲノム関連解析にてIL12p40タンパクをコードするIL12B遺伝子とその中心的役割を果たしていることを同定した。IL12p40を標的とした生物製剤であるウステキヌマブは、同じくIL12B領域と関連する炎症性腸疾患や乾癬にて用いられている。今回我々はウステキヌマブを難治性高安動脈炎患者3例に投与する臨床試験を行い、安全及び有効にウステキヌマブが作用することを示した。本成果は稀な疾患であっても、遺伝子解析が治療法開発に結びつくことを示すものである。さらに、IL12B領域の多型が患者の末梢から取り出した単球においてIL12B発現に関連していること、高安動脈炎は炎症性腸疾患の一つである潰瘍性大腸炎と合併率が高いことを示した。

背 景

高安動脈炎は1908年に我が国から報告された、大動脈及びその分枝を侵す血管炎である¹。本邦では5000-10000人の患者がいると推定されている。これまでの遺伝的解析から、白血球の血液型であるHLAの中でHLA-B*52:01が関連することが分かっている²。我々は、2013年に高安動脈炎における全ゲノム関連解析を世界で初めて行い、HLA-B*52:01の他、IL12B領域とMLX領域が関連することを示した³。特にIL12B領域の多型は重篤な合併症である大動脈弁閉鎖不全症の合併率やその重篤度と関連し、HLA-B*52:01と相互作用を示して高安動脈炎発症と関わっており、本疾患の病態において中心的役割を果たしているものと思われた³。

結果1. ウステキヌマブは高安動脈炎において安全かつ有効な治療法である

IL12B遺伝子は、高安動脈炎の他に、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）や乾癬とも関連している。IL12B遺伝子はIL12p40と呼ばれる炎症に関わるタンパクを産生する。そして、IL12p40を標的として効果を発揮する薬剤であるウステキヌマブは、臨床の場でクローン病や乾癬に用いられ、大きな効果を挙げている。このことから、ウステキヌマブは高安動脈炎においても有効な治療法である可能性がある。我々は、既存の治療（ステロイド、生物学的製剤を除く免疫抑制剤）にて効果不十分だった3例を対象に、ウステキヌマブを投与する臨床試験を、京都大学医の倫理委員会承認の下に行った。

3例の患者に、day0, day28の二回投与し、day84まで観察した。試験期間中に一人が感冒様症状を一時的に示したが、他に問題はなかった。3例の内、2例は炎症反応が高い症例であったが、投与後は

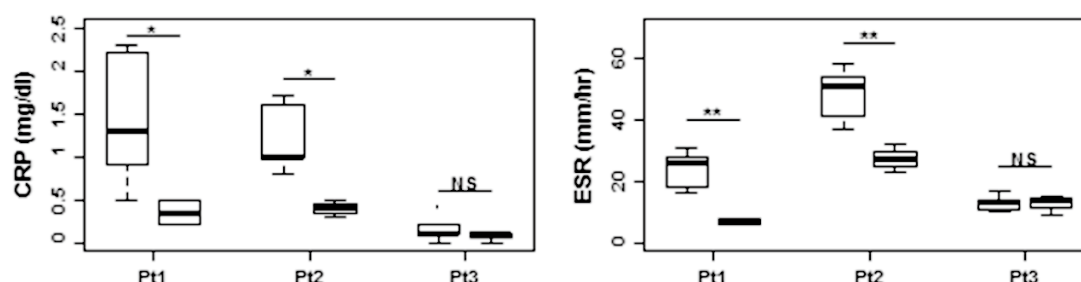


図1. ウステキヌマブ投与によって、高安動脈炎患者において上昇していた炎症反応は低下した。
Pt1, 2, 3は各患者を示す。*: p値<0.05, **: p値<0.005, N.S.: 有意差なし

正常範囲内に低下した（図1）。残り1例は自覚症状が強かったが、投与後に改善した。血管における疾患の影響をday0,84でMRIを用いて評価したが、3例ともにday84においても疾患活動性が残存しており、長期的な結果は今後の症例の蓄積を待たなければならないと思われた。本結果は論文投稿中である。

結果2. IL12B多型は高安動脈炎患者において遺伝子発現と関連する。

我々はIL12Bの多型が高安動脈炎の発症と関連することを示したが、その多型がどのようにして発症と関連するのかは明らかでなかった。

そこで、19名の患者から末梢血の提供を受け、白血球分画の一つである単球を抽出し、培養後に刺激を加えてIL12B遺伝子の発現を評価した。その結果、高安動脈炎の発症と関連するIL12Bの多型は、IL12B発現上昇と関連することが分かった（図2）。このことから、IL12B領域の多型は、IL12B遺伝子の発現上昇を介して高安動脈炎発症と関連している可能性が示された。これまで全ゲノム関連解析で明らかにされてきた、自己免疫性疾患に関わる多型の多くは遺伝子発現を調節することによって疾患発症と関連する可能性が示されており、本研究結果は他の研究結果と一致するものである。本多型がどのようにIL12B遺伝子発現を調節するのかは今後の検討課題である。

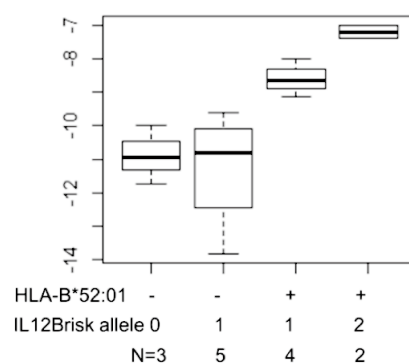


図2. IL12B多型はIL12B発現上昇と関連する。Y軸はIL12B遺伝子の発現の程度

結果3. 高安動脈炎は潰瘍性大腸炎を高率に合併する

高安動脈炎と炎症性腸疾患の一つである潰瘍性大腸炎の合併例の報告は以前からあったが、大規模なデータで証明されたことはなかった。

我々は、14施設470例の症例データを集め、6.4%（95%信頼区間4.3–9.0%）の症例に潰瘍性大腸炎の合併が見られることを示した。これは、潰瘍性大腸炎の有病率から考えて大変高率である。また、合併例と非合併例を比較したところ、合併例は有意に若い年齢で高安動脈炎を発症していた。一方で、重篤な合併症には明らかな差がなく、長期的な予後の差に関しては今後の検討課題である。

遺伝学的な比較をしたところ、合併例はHLA-B*52:01を持つ割合が特に非合併例と比較して多いことが分かった。同様の傾向はIL12B領域の多型にも認められたが、有意ではなかった。また、潰瘍性大腸炎と関連する領域が高安動脈炎とも関連しているかを非合併例の遺伝的データを用いて調べた結果、有意に高安動脈炎とも関連していることが分かった。これらは、炎症性腸疾患と高安動脈炎が遺伝的に近く、その病態の共通点が多いことを示唆する。この遺伝的・病態の近さが、結果1に示したウステキヌマブが安全かつ有効に高安動脈炎に用いられた理由であろうと考えられる。本研究結果は、アメリカリウマチ学会誌である *Arthritis and Rheumatology* 誌に掲載予定である。

文 献

1. Terao, C. History of Takayasu arteritis and Dr. Mikito Takayasu. *Int J Rheum Dis* 17, 931-5 (2014).
2. Terao, C., Yoshifuji, H. & Mimori, T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis* 17, 238-47 (2014).
3. Terao, C. *et al.* Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am J Hum Genet* 93, 289-97 (2013).