

ト部 繁俊 論文内容の要旨

主 論 文

Genetic polymorphisms of *IL-17F* and *TRAF3IP2* could be predictive factors of the long-term effect of infliximab against Crohn's disease

(*IL-17F* と *TRAF3IP2* はクローン病患者に対するインフリキシマブの長期予後と効果予測因子となりうる)

ト部 繁俊、磯本 一、石田 哲也、前田 和美、稲嶺 達夫、
近藤 新二、樋口 則英、佐藤 加代子、植原 亮平、矢野 弘之、
町田 治久、陳 俊全、福田 康弘、竹島 史直、中尾 一彦、塚元 和弘

(BioMed Research International volume 2015, Article ID 416838, 12 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/416838>, will be published 11 December 2015)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：中尾 一彦 教授)

【背景・目的】

クローン病 (Crohn's disease: CD) は難治性の炎症性腸疾患 (idiopathic inflammatory bowel disease: IBD) の一つであり、その原因は未だ不明であるが、免疫応答の破綻によって起こる慢性腸炎を特徴とし、抗ヒト腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF) が病態に関与するサイトカインの一つであることが知られている。インフリキシマブ (infliximab: IFX) は TNF- α モノクローナル抗体であり、CD に対する優れた寛解導入・寛解維持効果が認められ、本邦では 2002 年 CD 治療に適応となった。しかし、寛解導入に至らない一次無効例や、効果が減弱・消失する二次無効例も見られ、IFX の増量や、完全ヒト型の抗 TNF- α モノクローナル抗体であるアダリムマブ (ADA: adalimumab) への変更、免疫調節剤の追加や栄養療法の追加などが試みられているのが現状である。個々の患者に適切かつ効果的な治療を導入するためには、治療効果を予測するバイオマーカーの同定が重要である。クローン病には TNF- α の経路以外にも炎症性サイトカインの一つである interleukin-17 (IL-17) シグナル経路が関与することが知られている。本研究では、日本人のクローン病患者における IFX の長期予後を予測するバイオマーカーを同定するため、同経路に関与する分子である *IL17RA*, *IL17RC*, *TRAF3IP2*, *IL17A*, *IL17F* に着目し、候補遺伝子の一塩基多型と治療効果との相関解析を行った。

【対象と実験方法】

本研究では、IFXによる治療を行ったクローン病患者103名を対象とし、投与開始1年後、治療効果の有無により感受性群と抵抗性群の二群に分けた。二群間で、*IL17RA*, *IL17RC*, *TRAF3IP2*, *IL17A*, *IL17F*、5つの遺伝子の中から28の標的遺伝子を抽出し、対象患者の血液から、その遺伝子多型の出現頻度について有意差検定を行った。

【結果】

IFX投与1年後の治療感受性群と治療抵抗性群間で、以下の4つの因子に関する多変量解析を行った。すなわち、免疫調整剤使用のある患者、痔瘻・瘻孔合併のある患者、*IL-17F*のrs766748のG/G遺伝子型を持つ患者、*TRAF3IP2*のrs1883136のC/CまたはC/A遺伝子型を持つ患者、以上4因子は独立して治療感受性群に相関した。また、4因子を同時に満たす場合とそれ以外の場合の比較においては、完全に治療感受性群と治療抵抗性群を分けることができた($P=0.0079$, $OR=99.00$ (1.618 - 6059))。

【結論】

*IL17F*と*TRAF3IP2*は、CD患者におけるIFXの治療効果に関与する遺伝子であり、IFXの長期予後を予測するバイオマーカーとなる可能性がある。またIL-17シグナル経路はCDの病態にも関与しており、抗TNF- α 抗体との併用で効果を発揮する、新規のCD治療薬の標的分子となる可能性がある。