

オールジャパン体制で臨む F M F 研究

私はリウマチ・膠原病内科を専門とする内科医師です。「リウマチ膠原病」とは、関節や結合組織に異常を生じる疾患、発熱や炎症を生じる疾患、自らの細胞や組織に免疫反応を生じる疾患の総称で、テキストブックには、100以上の多くの疾患名が含まれています。長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リウマチ・膠原病内科分野では、それらについて研究を進めています。今回、「チョーホー」では、家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever: FMF) に関する私たちの研究成果を述べたいと思います。「地中海」熱とあるように、日本にはなじみがない疾患と考えられていましたが、私たちのオールジャパン体制の研究を通じて、日本でも、FMFは希少疾患ではあるが「極めてまれな疾患ではない」ということが明らかになり、また、新たな治療法の可能性が見えてきました。

家族性地中海熱 (FMF)とは

リウマチ・膠原病では「自らの細胞や組織に対する免疫反応」の結果として血液マソームシグナル伝達異常をゲノム創薬で解決する開発研究」。

多角的に、かつ、オールジャパン体制で研究に臨むと、次のようなことが分かってきました。

- (1) 日本では5歳以下の発症例が少なく、成人発症例が比較的多い傾向がある。
- (2) 発症から診断までに平均8・8年を要し、内科領域においては、自己抗体や抗核抗体が陰性で、かつ、発熱を来たしやすいうりウマチ性疾患が鑑別のポイントとなる。
- (3) 希少疾患ではあるが極めてまれな

FMFのトランスレーショナル研究とリバーストランスレーショナル研究を推進しアンメット・メディカルニーズの解消を目指す
MEFV遺伝子を含むゲノム解析 全エクソーム解析(次世代シーケンサー解析)を完了し、MEFV遺伝子全塩基配列解析結果と合わせ、FMFの重症度を反映するゲノム異常を明らかにする
FMFインフラマソームの構造・機能解析 Pyrinインフラマソームの再構成システム・低分子化合物ライブラリーのスクリーニングを完了し、化合物の最適化を目指す
FMFバイオマーカーの解析 液性因子(ELISAなど)・細胞レベルでの変異遺伝子産物(FACSなど)を組み合わせた、疾患活動性評価系の確立を目指す
トシリズマブ医師主導治験の解析 トシリズマブの有効性をランダム化比較試験で実証し、FMFに対する適応拡大を目指す

中に自己抗体が検出されることが多く、これにより診断に至ることが多いのですが、FMFの場合は自己抗体が検出されません。炎症はあるが自己抗体は陰性で、炎症を制御する遺伝子の異常で病気が起こる「自己炎症疾患」が近年注目されていますが、FMFもこのカテゴリーに入ります。自己炎症疾患は自己抗体が陰性なので、今までは診断が難しかったと考えられます。FMFは、周期性発熱と漿膜炎を主徴とする遺伝性の自己炎症性疾患で、国際家族性地中海熱研究会は1997年に、詳細な連鎖解析でその遺伝子座を染色体16q23に絞り込み、責任遺伝子MEFVを同定し、その遺伝子産物を「Pyrin」と命名しました。FMFと診断されてもMEFV遺伝子異常を認めない方もいますが、MEFV遺伝子が発現するとPyrinの機能異常を誘発し、炎症をうまくコントロールできず、FMFが発症すると考えられています。

FMF研究で分かってきたこと

- FMFの研究では次にあげる点が重要です。
- (1) 疾患ではなく、全国では約3000人の患者数が推計される。
- (2) 日本でもMEFV遺伝子エクソン10変異が多いがヘテロ接合体が多く、地中海地方とは置換アミノ酸や部位が異なる。
- (3) MEFV遺伝子に変異がないFMF患者がいる。
- (4) 炎症性サイトカイン・ケモカインのプロファイリングは活動性評価に有用で、MEFV遺伝子型サイトカイン・ケモカインプロファイリング臨床型には関連がある。
- (5) MEFV変異遺伝子に基づく創薬モデルが構築できる。

抗Pyrin受容体抗体「トシリズマブ」の有効性を実証

有効な治療法がない(または少ない)疾患に対する医療ニーズはアンメット・メディカルニーズといわれ、FMFのような希少疾患の場合にはそれが顕著です。私たちの炎症性サイトカイン・ケモカインのプロファイリングから、「インターロイキン6(IL-6)」がFMFに重要なサイトカインであることが明らかになりました。リウマチ・膠原病内科では「IL-6」の作用を中和する抗「IL-6」受容体抗体「トシリズマブ」を関節リウマチ、キャッスルマン病、高尿酸血症などに用います。私たちはこのトシリズマブが難治性FMFに著効すること

要でした。

- (1) FMFは希少疾患なので、多くの症例を参照するためにオールジャパンでの研究体制構築が必要。
- (2) 次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析が必要なため、ゲノム解析のプロが必要。
- (3) ゲノム情報を発症機序解析に応用するので、分子生物学のプロが必要。
- (4) ゲノム情報と臨床情報との関連解析が必要なので、生物統計のプロが必要。
- (5) 新たな治療法の開発が必要なので、創薬のプロが必要。
- (6) 今後を見据えたレギュラトリーサイエンスのプロが必要。

私は当講座、長崎大学医歯薬学総合研究科、長崎大学病院、全国の共同研究者に恵まれ、2014年から、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)のFMFに関する研究開発代表者を務めさせていただいています(2014〜2016年度)。「遺伝子変異に基づくFMFインフラマソーム病態解明と炎症制御に向けたトランスレーショナル研究」、2017〜2019年度:「家族性地中海熱(FMF)インフラ

マソームシグナル伝達異常をゲノム創薬で解決する開発研究」。

を世界で初めて報告しました。このことはサイトカイン・ケモカインプロファイリングの結果と合致し、私たちは2017年度に、AMEDから「シーズ探索研究から発展する家族性地中海熱(FMF)に対するトシリズマブの医師主導治験」を受託し、長崎大学で医師主導治験を進めています。これは医師だけでは到底なし得ないもので、長崎大学病院臨床研究センター、九州大学ARO次世代医療センター、長崎大学医学部から多大なサポートをいただいで初めて実施できるものです。

基礎研究で得られた発見を診断や治療に結び付けることをトランスレーショナル研究、生み出された新規診断法や新薬の臨床現場における問題点や疑問点を基礎研究にフィードバックすることをリバーストランスレーショナル研究といいます。図に私たちが目指すFMF研究(※自己炎症疾患の研究)の方向性を示します。FMFにおいては、トシリズマブは出口に近い研究ですが、自己炎症疾患に広く応用可能なトシリズマブ以外の新規創薬標的を共同研究者と探索していきます。

幸運に恵まれ、私はトランスレーショナル研究とリバーストランスレーショナル研究を実施できていますが、これを皆さんとより発展させ、長崎大学病院が臨床研究中核病院に承認されるように努力していきたいと考えています。



川上純 教授

長崎大学生命医科学域リウマチ・膠原病内科分野教授。一九八五年長崎大学医学部卒業。一九九一年同大学院医学研究科内科系専攻(内科学第二)博士課程修了。二〇一〇年長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座(第一内科リウマチ・膠原病内科)教授に就任。二〇一七年より現職。主な研究テーマは自己炎症疾患のゲノム・バイオマーカー創薬のほか、画像を用いた関節炎の病態解析、シエーグレン症候群の病態解析など。

アンメット・メディカルニーズへの挑戦

Text by Atsushi KAWAKAMI