

解禁時間(テレビ、ラジオ、WEB):平成26年11月16日(日)午後10時(日本時間)
(新聞) :平成26年11月17日(月)付 朝刊

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成26年11月14日
国立大学法人 東京医科歯科大学

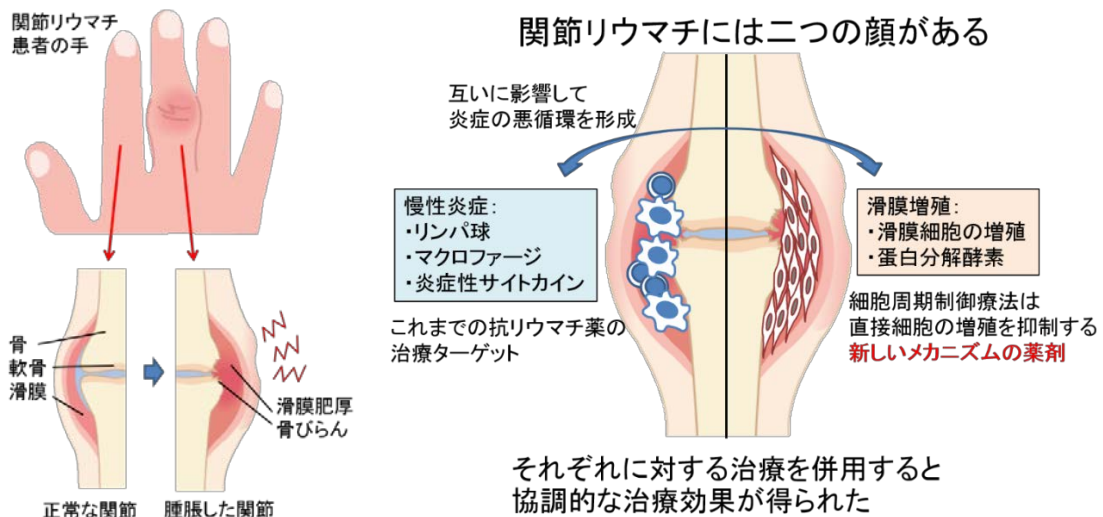
「画期的メカニズムの治療薬による、完治を目指せる関節リウマチ治療法の開発」 —新旧薬剤の効果的なマリアージュ—

【ポイント】

- 関節リウマチは最も強力な既存治療でも初めの治療で寛解に至るのは半数に過ぎない
- 関節滑膜細胞増殖の抑制を目指す治療法は関節リウマチの病態研究から生まれた治療法で、免疫を抑制する現在の抗リウマチ薬とは異なった作用機序を持つ
- この治療法は、関節リウマチ動物モデルに対して、単独でも高い治療効果を示したが、既存の抗サイトカイン療法と併用したところほぼ完全に関節炎を抑制した
- 細胞増殖を制御する抗リウマチ薬の創薬が産学連携の下で製薬企業により実施されている

東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科学分野の上阪 等教授と細矢 匡助教の研究グループは、関節リウマチの滑膜細胞の増殖を抑制する薬剤(サイクリン依存性キナーゼ[CDK]4/6 阻害薬)による治療法と既存の抗リウマチ薬とを併用すると、副作用を増すことなく、関節炎治療効果が大きく高まることを関節リウマチ動物モデルで明らかにしました。(reference 1, 2)これらの成果をもとに、東京医科歯科大学と製薬会社との産学連携によって、関節リウマチ治療に使うことができる CDK4/6 阻害薬の創薬も進められています。関節リウマチの完治を目指す同グループの研究活動は着実に進んでおり、その成果が実を結び、明日のリウマチ診療の変革につながることを期待されます。

なお、以上の動物モデルの研究成果は、科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業(CREST)によるもので、国際科学誌 Annals of the Rheumatic Diseases に2014年8月27日にオンライン版で発表されました。(reference 1)また、さらに詳細な解析の結果と、産学連携の創薬成果が2014年11月14~19日に開催されるアメリカリウマチ学会にて11月18日に発表されます。(reference 2, 3)



【研究の背景】

関節リウマチ (RA) は関節炎による痛みや不可逆的な変形のために就労や日常生活への障害をもたらす疾患で、日本には 100 万人の患者がいるとされています。

RA では関節に慢性炎症が持続しますが、炎症を起こすのはリンパ球やマクロファージ、炎症性サイトカインです。炎症性サイトカインに反応して滑膜細胞が高度に増殖して、やがては関節を破壊します。20 年前までは有効な治療法が少なく、多くの症例で関節破壊が進行するばかりでした。近年登場した抗サイトカイン薬やリンパ球抑制薬などの生物学的製剤は、この炎症を効果的に抑えることができるため、関節炎の完全な制圧を治療のゴールとして設定できるようになりました。関節リウマチ治療のパラダイムシフトと呼ばれた所以です。しかしながら、最も強力な治療をもってしても初期の治療で完全によくならない症例は半数程度にすぎないこともわかってきました。新たな生物学的製剤は数多く登場していますが、いずれも有効性は同程度で、また、これらの薬剤を組み合わせても治療効果は増強せず、むしろ副作用としての感染症が増加します。

一方、上阪教授らのグループは滑膜細胞の増殖を治療標的とした独自の抗リウマチ治療を追求してきました。細胞の増殖は細胞周期と呼ばれる複数のプロセスを経ることで進行しますが、そのアクセル役のひとつである CDK4/6 という酵素を阻害することで滑膜細胞の増殖を抑制することができます。同グループは、CDK4/6 阻害薬が滑膜細胞の増殖を抑制することで RA 動物モデルに有効であることを示し、滑膜細胞増殖の抑制が RA の新規治療戦略になりうることを提唱してきました。

なお、CDK4/6 阻害薬としては、重篤な副作用を殆ど起こさずに抗癌剤の作用を増強する薬剤として米国にて palbociclib が乳がん治療への臨床応用に向けた審査を受けています。

【研究成果の概要】

本学膠原病リウマチ内科学分野の上阪 等教授と細矢 匡助教の研究グループは、乳癌治療で承認審査を受けている palbociclib による滑膜細胞の増殖抑制も、これまで同グループが検討してきた CDK 阻害薬と同様に高い関節炎治療効果を持つことを示すとともに、この薬剤を炎症性サイトカインを阻害する既

存の抗リウマチ薬と併用することで、副作用を増やさずに極めて高い治療効果を得ることができるとを示しました。RAにおける炎症とそれに引き続く滑膜細胞増殖というふたつの病態を別々に抑制する治療法が動物モデルで試されたもので、2種以上の新しい薬剤が協調効果を示した初めての成果です。この治療法は、発症早期の関節炎をほぼ完全に抑えるだけでなく、発症後に最も悪化した時期の関節炎に対しても良好な効果を発揮しました。(reference 1,2)

一方で、同グループは従来からの成果や今回の成果をもとに、製薬企業との産学連携も進めています。その結果、製薬企業により新たに抗リウマチ薬として開発されているCDK4/6阻害薬も単剤で効果的なばかりではなく、既存の抗サイトカイン薬と併用効果を示すことがRA動物モデルの実験で確認されました。(reference 3)

以上の研究成果は、2014年11月14～19日に開催されたアメリカリウマチ学会にて発表されます。(reference 2, 3)

【研究成果の意義】

生物学的製剤の登場とともに関節リウマチの治療は新しい時代を迎えました。しかし、より高い寛解率を得るための治療法が望まれており、同時に高い安全性も要求されています。CDK4/6阻害薬による治療はこれまでにないメカニズムによる治療であり、その追加はその両者を満足しうる抗リウマチ療法として期待されます。

なお、本学の岡田随象（医歯学総合研究科、疾患多様性遺伝学分野テニュアトラック講師）らは遺伝統計学によるゲノム研究で、CDK4/6がRAの新たな治療標的となりうることを予見しています。(reference 4)RAにおけるCDK4/6阻害薬開発の成否は、疾患に対する新規薬剤開発へのゲノム研究の有効性を占ううえでも注目されます。

産学連携による創薬研究が、患者さんに届けられる薬として結実するまでには、解決すべき課題も多くあります。しかしながら、同グループの研究活動は着実に進捗しており、その成果が実を結び、明日のリウマチ診療の変革につながることを期待されます。

【Reference】

- 1) Hosoya T^{1,2,3}, Iwai H^{1,3}, Yamaguchi Y¹, Kawahata K¹, Miyasaka N^{1,3}, Kohsaka H^{1,2}.

Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances antiarthritic effects without increasing immune suppression. *Ann Rheum Dis*. 2014 August 27 Published Online First doi:

10.1136/annrheumdis-2014-205566

1: Department of Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan, 2: Japan Science and Technology Agency-CREST Program, Tokyo, Japan, 3: Global Center of Excellence (GCOE) Program; International Research Center for Molecular Science in Tooth and Bone Disease, Tokyo, Japan

2) Tadashi Hosoya^{1,2}, Kimito Kawahata¹, Hideyuki Iwai¹, Hitoshi Kohsaka^{1,2}

Cell cycle regulation therapy, when combined with TNF blockade, exerted significant therapeutic effects even in the late stage of a rheumatoid arthritis model.

1: Department of Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan, 2: Japan Science and Technology Agency-CREST Program, Tokyo, Japan

3) Hiroshi Takahashi¹, Tsuyoshi Mizuno¹, Toshimichi Nakamura¹, Yuri Sakai¹, Yumiko Muroga¹, Kyohei Horie¹, Naoki Hase¹, Hitoshi Kohsaka² and Tsuyoshi Kimura¹.

A Novel, Small Molecule Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor As the New Option for Treatment of Rheumatoid Arthritis.

1: Teijin Pharma Limited, Hino, Tokyo, Japan, 2: Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan.

4) Yukinori Okada^{1,2,3}, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature. 2014 Feb 20;506(7488):376-81. doi: 10.1038/nature12873. Epub 2013 Dec 25.

1: Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA., 2: Division of Genetics, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA., 3: Program in Medical and Population Genetics, Broad Institute, Cambridge, Massachusetts 02142, USA.

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

膠原病リウマチ内科学分野 細矢 匡(ホソヤ タダシ)

TEL: 03-5803-4818 FAX: 03-5803-4819

E-mail: hosoya.rheu@tmd.ac.jp

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

膠原病リウマチ内科学分野 上阪 等(コウサカ ヒトシ)

TEL: 03-5803-5201 FAX: 03-5803-5998

E-mail: kohsaka.rheu@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp