

標的分子から新薬を理解する ために



◎出席者 (発言順)

溝口充志 (司会)

(久留米大学医学部免疫学講座主任教授)

澁谷尚希

(東京慈恵会医科大学内科学講座 消化器・肝臓内科助教)

仲瀬裕志

(札幌医科大学医学部消化器内科学講座教授・副学部長)

森久保 拓

(杏林大学医学部消化器内科学教室医員)

溝口 (司会) 本座談会では、東京慈恵会医科大学内科学講座 消化器・肝臓内科の澁谷先生と杏林大学医学部消化器内科学教室の森久保先生をお迎えし、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) の新しい治療法となる新薬について、若手の先生方が疑問に思っておられる点をご質問いただき、私と仲瀬先生とでディスカッションしていく形式を進めていきます。

ステロイドの基本と分子標的治療薬

澁谷 よろしくお願いたします。IBDの治療において広範な炎症を抑えるステロイドで思ったように効果が得られないステロイド抵抗性やステロイド依存性の方に、サイトカインなどの特定の分子をターゲットとした分子標的治療薬が奏功するのはなぜなのでしょう。

仲瀬 まずはステロイドがなぜ効かなくなっていくのか考えるとよいと思います。ステロイドはある種万能薬のような側面があります。ステロイドは細胞質内に存在するステロイド受容体と結合して、核内に移行することでさまざまな転写因子を制御します。ですから特定の分子に作用するというより、種々のメディエーターを抑制し広く効果を示します。そして、炎症が落ち着いたら減量していきます。臨床上で問題となるのは、ステロイド治療において問題となるのは治療抵抗性や依存例です。

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) の治療にタクロリムスを使用することがありますが、この薬剤はステロイド受容体の複合体が核内に移行する作用と同様に、タクロリムスと細胞質内に存在するタクロリムス結合タンパクとの複合体が核内に移行し、各種遺伝子の発現を調整することにより効果が発揮します。そこで気がつくのは、このような薬剤でもステロイド抵抗例や依存例と同様のメカニズムが起きているということです。つまり、種々の薬剤により炎症性サイトカイン発現に寄与する転写因子の制御が治療効果につながっていると考えるとわかりやすいのではないのでしょうか？

澁谷 ステロイドを使用せずに生物学的製剤や JAK 阻害薬を Top down で治療する方法はあまり好ましくないのでしょうか。

仲瀬 シチュエーションによります。たとえば高齢者や使用を忌避される患者さん、小児の場合は使用を慎重に考えるべきですが、今後も選択される薬剤だと思います。私も重症の患者さんに対しては基本的にまずはステロイドを第一選択にしています。しかし、クローン病 (Crohn's disease : CD) には抗 TNF- α 抗体製剤がよく効くので、臨機応変にバイオ医薬品を使ってもよいと思います。ただ、その場合には病態を考えてほしいですね。CD 患者さんで疾患活動性があまり高くない場合は抗 TNF- α 抗体製剤よりもほかの生物学的製剤使用を考慮してもいいのかもしれない。



溝口充志

久留米大学医学部免疫学講座 主任教授

■ Profile

- 1989年 久留米大学医学部卒業
- 1992年 米国ハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院留学
- 1997年 同 Instructor
- 2003年 同 Assistant Professor
- 2011年 同 Associate Professor
- 2014年 久留米大学医学部免疫学講座 主任教授
- 2021年 同 大学院医学研究科 科長、現在に至る

溝口 ステロイドは抗炎症と免疫抑制という両方の効果をもつことから、オールマイティであり、使いやすいのですが複雑です。一方で、もし免疫のみを抑制して治療可能な病気であれば、強力な免疫抑制薬が有効になるのではないのでしょうか。たとえば重症複合型免疫不全症は共通 γ 鎖(C γ)およびC γ 特異的 JAK3 の遺伝子変異により発症します。このような考え方をもとに、もし JAK3 を選択的に阻害できれば、これほどすぐれた免疫抑制薬はないのかもしれないかもしれません。大量に投与すると重篤な副作用を起こす危険性は伴いますが、半減期が数時間と短いため使いやすいという利点があるのかもしれない。多くの難題はありますが、用量、使用頻度、局所投与といったことを検討していけば、将来的には最も強力な免疫抑制薬となるのではないのでしょうか。

森久保 仲瀬先生から疾患活動性の有無や高低に応じて薬剤の使い分けをしてもよいのではないかとのお話がありました。疾患活動性の高低は、発現しているサイトカインの違いによるものとお考えなのではないでしょうか。そこを考慮した上で使い分ける必要があるということでしょうか。

仲瀬 まず、炎症の度合いは粘膜障害により反映されますから、内視鏡所見イコール疾患活動性の判断につながります。たとえば粘膜の炎症が高度な CD で TNF- α が過剰産生されていれば、そこを一気に抑制すると改善します。

CD では免疫反応の抑制でよくなりますが、UC で

はそれだけではうまくいかない場合があります。抗 TNF- α 抗体製剤の反応性（継続率も含めて）が CD と UC では異なることから、この 2 つの疾患の病態の違いが示唆されています。とくに、UC では粘膜上皮再生が不十分な場合、再燃しやすくなります。その点を考える必要があります。

さきほどいったように、粘膜炎症の度合いをふまえた治療を組み立てていく必要があります。たとえば、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤を使用する前に粘膜の炎症を抑える薬剤（ステロイド・カルシニューリンなど）を追加して組み合わせる治療をおこなうなどの工夫です。疾患活動性の高低だけで決めるのは問題かもしれませんが、こういったことを考慮しつつ治療薬を選択していくのが大事だと思います。これが、さきほどの溝口先生のご意見にも通じるのではないのでしょうか。

森久保 実臨床でサイトカインを測定するといった検討は困難ではありますが、いまお話しいただいた点も考慮しながら治療を考える必要性を感じています。

仲瀬 先生がおっしゃるように、サイトカインの測定は臨床で誰もが可能なことではないので、何か簡便な、組織学や他のマーカーといったものと結びつけ、それが治療の decision-making になればと考えています。われわれの研究室では、現在、さまざまな腸炎に対して消化管粘膜サイトカイン発現をみながら、治療方針を決定するようにしています。

澁谷尚希

東京慈恵会医科大学内科学講座 消化器・肝臓内科助教

■ Profile

- 2013年 東京慈恵会医科大学医学部医学科卒業
- 2013年 東京山手メディカルセンター初期臨床研修医
- 2015年 東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科後期臨床研修医
- 2018年 防衛医科大学校病院 内科学講座 国内留学
- 2020年 東京慈恵会医科大学内科学講座 消化器・肝臓内科助教、現在に至る



溝口 いまのお話のように、内視鏡所見の検体からメジャーなサイトカインプロファイルがもしも分かれば、ある程度薬剤選択がしやすくなりますか。

仲瀬 患者さんのなかにはIL-1 β が高発現している症例もあり、このケースではステロイドが効きにくくなっています。IL-1 β が上昇するとステロイド受容体複合体が核内に移行できないため、IL-1 β を抑えることが大切です。このようにサイトカインプロファイルを解析することにより、難治化を防ぐ手立てが整うようになれば、患者さんにとってもメリットは大きいと思います。

リンパ球をターゲットにした 接着分子阻害薬について

澁谷 リンパ球のホーミングに関わる薬剤として、 $\alpha 4$ インテグリンや $\alpha 4\beta 7$ インテグリン阻害薬などの接着分子阻害薬があり、今後新規治療薬としてスフィンゴシン-1-リン酸 (sphingosine-1-phosphate: S1P) 受容体調節薬が臨床応用されると思いますが、これらの作用機序の違いや予想される使い分けについてお伺いしたいです。

仲瀬 非常にむずかしい質問です。S1P 受容体調節薬はリンパ節にあるリンパ球の遊離を抑えることにより、粘膜内に存在する resident memory T 細胞のプールも減らすことができます。一方、リンパ球に

発現している $\alpha 4\beta 7$ インテグリンを阻害すると、T 細胞、B 細胞、T_{fh} 細胞などを阻害します。しかし、そこを阻害してもリンパ節から粘膜に Central memory T 細胞が移動するようであれば、そこで抗原に曝露することで活性化します。そういう意味では、S1P 受容体調節薬は粘膜のなかに移動する T 細胞を封じ込めることで、腸管粘膜での炎症を抑え込むはたらきをするのだと理解しています。使い分けはなかなかむずかしく、もし可能であれば、最初だけ S1P 受容体調節薬と抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤を使って炎症を抑え込むというのも理論的にはよい方法なのかなと考えています。

一方、経口の $\alpha 4$ インテグリン阻害薬もありますが、これは $\alpha 4$ インテグリンを介した接着分子 (VCAM-1, MAdCAM-1) に結合することで、炎症性細胞の血管外遊走、腸管組織への集積を抑制します。実はナタリズマブと機序がよく似ています。適応は中等症の潰瘍性大腸炎で 5-ASA の不応の患者さんにかざられており、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の発現リスクを回避するため投与期間も投与期間を 6 カ月以内としています。今後効果と安全性のデータを出していく必要がありますね。

溝口 教科書的には、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤は、静脈内を循環中のリンパ球が血管内皮細胞へ接着することを阻害し腸管組織への浸潤を抑制する

仲瀬裕志

札幌医科大学医学部消化器内科学講座教授・副学部長



■ Profile

- 1990年 神戸大学医学部医学科卒業
神戸中央市民病院で内科研修
高槻病院, 西神戸医療センター勤務を経て,
- 2001年 京都大学大学院学位取得
同年 米国ノースカロライナ大学消化器病センター博士研究員として勤務
- 2003年 京都大学光学医療診療部助手
- 2005年 京都大学消化器内科学産学官連携講師
- 2008年 京都大学医学部附属病院内視鏡部講師
- 2016年 札幌医科大学消化器内科学講座教授
- 2017年 札幌医科大学附属病院消化器病センター長
- 2022年 札幌医科大学医学部副学部長

ことが一般的概念です。この $\alpha 4\beta 7$ インテグリンのリガンドは MAdCAM-1 で、MAdCAM-1 自体は腸粘膜固有層の内皮細胞に限局して発現するということが命名されています。つまり、MAdCAM-1 自体が発現するのは腸粘膜固有層ですので、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤が UC に効果があるのであれば納得できます。一方で CD は全層性炎症で特徴づけられるように、粘膜下層や筋層にも強い炎症が現れます。それにもかかわらず、なぜ CD にも効果があるのか疑問です。また、多発性硬化症において S1P 受容体調節薬を投与した場合の日本人における PML の発症率が欧米とくらべて 10 倍高い傾向にあります。これもホーミングの関係だけでは簡単には説明ができませんよね。

仲瀬 CDにおいては、粘膜下層での MAdCAM-1 発現が増強していることが報告されていますので¹⁾、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤の治療効果は期待できます。また、明らかではないと思いますが、多発性硬化症には脳に炎症がありますし、PML を引き起こす JC ウイルスにかぎらず、ウイルスは炎症部分で再活性化しやすいので、発症には炎症がかかわっていると考えられます。新規のバイオ製剤は実際に使ってみて、粘膜局所のサイトカインも含めてどのように変化してくるかを見ていく必要があります。本当にリンパ球の移行だけの作用なのか、それ以外の作用もあるのだと思います。

溝口 本当に効いているのは事実ですが、それはな

ぜかという点ですよね。

仲瀬 おっしゃるとおりです。たとえば抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤では効果が持続していたのにもかかわらず、急に効果がぶれたりすることもありますよね。

森久保 そういった経験は私もあります。抗 TNF- α 抗体製剤の二次無効と、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤の二次無効は仕組みがまったく異なっているのだらうと思っています。

仲瀬 悪化した際にはトラフ値をみる必要があると思います。Becker ら²⁾のデータによると、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤を使用した場合、粘膜の状態が改善してトラフ値も上がります。粘膜状態がよくなれば、もうタンパクは腸管から漏れません。しかし、トラフ値が上がりすぎると Treg が粘膜内に侵入できなくなり、今度は悪化を招きます。ゆえに、この患者さんにとっての至適トラフ濃度は通常よりも下げなければなりません。こういった点もふまえ、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤に関しては、トラフ値が下がることで悪化する場合とは別の機序が原因である可能性があると考えられます。

溝口 同様の現象が S1P1 でも起こる可能性がありますか。

仲瀬 もちろん可能性は考えられますので、臨床でのデータを集積する必要がありますね。

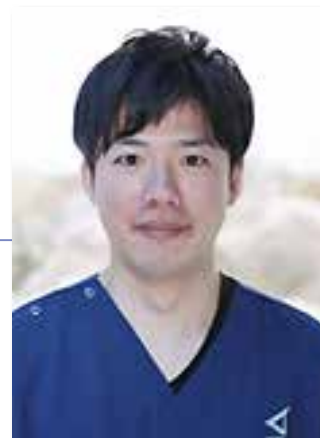
溝口 基礎研究において、いろいろな新薬が出た際にはまず教科書的に機序が説明されているものの、

森久保 拓

杏林大学医学部消化器内科学教室医員

■ Profile

- 2008年 杏林大学医学部医学科卒業
- 2014年 杏林大学医学部初期臨床研修
- 2016年 杏林大学医学部第三内科学教室消化器内科専修医
- 2018年 北里大学北里研究所病院消化器内科専修医
- 2021年 杏林大学医学部消化器内科学教室医員、現在に至る



実際の臨床結果で見ると「この機序、本当かな」と感じる場合がよくありますよね。

たとえばある疾患に対して想定した機序から治療効果を予測し、臨床試験をおこないますが、効果は示すものの、当初に推測した機序とは異なったメカニズムで効果が発現している場合も多々あるのではないかと思います。これは非常に問題で、本当の機序が分からなければ、科学的根拠のもとに多剤と併用するのがむずかしいですね。同じカスケードに作用する薬剤を併用してしまうのは危険です。

仲瀬 そうですね。やはり実際に使用してみると、薬剤の本質が見えてくる部分もあると思います。安全に使用するためにもこの患者さんに何が起きているかという薬剤のメカニズムを理解したうえで使用が求められます。

とくに UC においては、腸管上皮粘膜の状態の改善を含めた、先を見据えた治療を進めなければなりません。

さまざまなサイトカインを抑える JAK 阻害薬について

森久保 これまで JAK 阻害薬のほか抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体が臨床応用されていますが、そこに新しく JAK 阻害薬としてウパダシチニブ、そして IL-23 阻害薬のリサンキズマブなどが登場してきます。たとえば同じ JAK 阻害薬というグループであれば、そのなかにおける使い分けの方法はあるのでしょうか。

仲瀬 われわれはいままで JAK 阻害薬をある種の最終兵器的な位置づけで使ってきた側面があります。抗 TNF- α 抗体製剤で効果が得られないと、まず IL-6 やオンコスタチン M の発現をたしかめますが、もしかするとそうではなく、UC でも最初から JAK-STAT シグナル伝達経路に注目してもよいのではないかと考えます。具体的な使い分けについてはともかく、JAK 阻害薬で寛解導入をすると便中カルプロテクチン値が早期に正常になります。内視鏡所

見もよくなります。フィルゴチニブの報告では症状が寛解状態となれば使用を中止し、再燃したらもう 1 度 JAK 阻害薬により再寛解導入が可能であるというデータも出ています³⁾。従来よりも JAK を使用するタイミングは少し早まってくるのかもしれませんが、実際にヨーロッパでは、アザチオプリンによるさまざまなリスクを考慮してか、JAK 阻害薬をその代替のような位置づけで使用している先生方もおられます。

溝口 JAK は半減期も短いですが、いまは投与量と回数が決まっていますが、若手の先生方に研究を進めていただければ、投与回数も含めてより変動させることが可能だと思います。まだ薬価は高いものの、至適量などが見出せてきたら将来的にはステロイドの経口薬に類似するような使い方になると基礎の立場から思います。

仲瀬 そうですね。患者さんにとっても経口薬はすごく簡便なので、今後はそういったものがより比重を占めていくかもしれません。

澁谷 JAK 阻害薬を使うときに、日本人では带状疱疹の発症が懸念されると思います。JAK 阻害薬と带状疱疹との関連についてお伺いしたいです。また、JAK1 を選択的に強く阻害するフィルゴチニブで带状疱疹の発症が低いことを示す報告⁴⁾もありますが、この理由は JAK3 の阻害が少ないからなのでしょうか。

仲瀬 すべての JAK 阻害薬は、各薬剤の JAK1 阻害活性に対して、JAK2, 3 の阻害活性がどれくらいなのかということなので、選択性という言葉は基本適切ではないと考えられます。結局、投与量が増えると、すべての JAK 経路を抑制することになります。ただし、ご指摘のように JAK2, 3 は血球系分化に寄与していますから、相対的な JAK3 阻害活性の強さは带状疱疹の出現に寄与している可能性はあります。

带状疱疹のリスクに対しては高齢者で慎重に投与する必要もありますが、関節リウマチと比べ IBD の患者さんは基本的には 65 歳以下の患者さんが多いので、ステロイドの併用が少なければ带状疱疹など

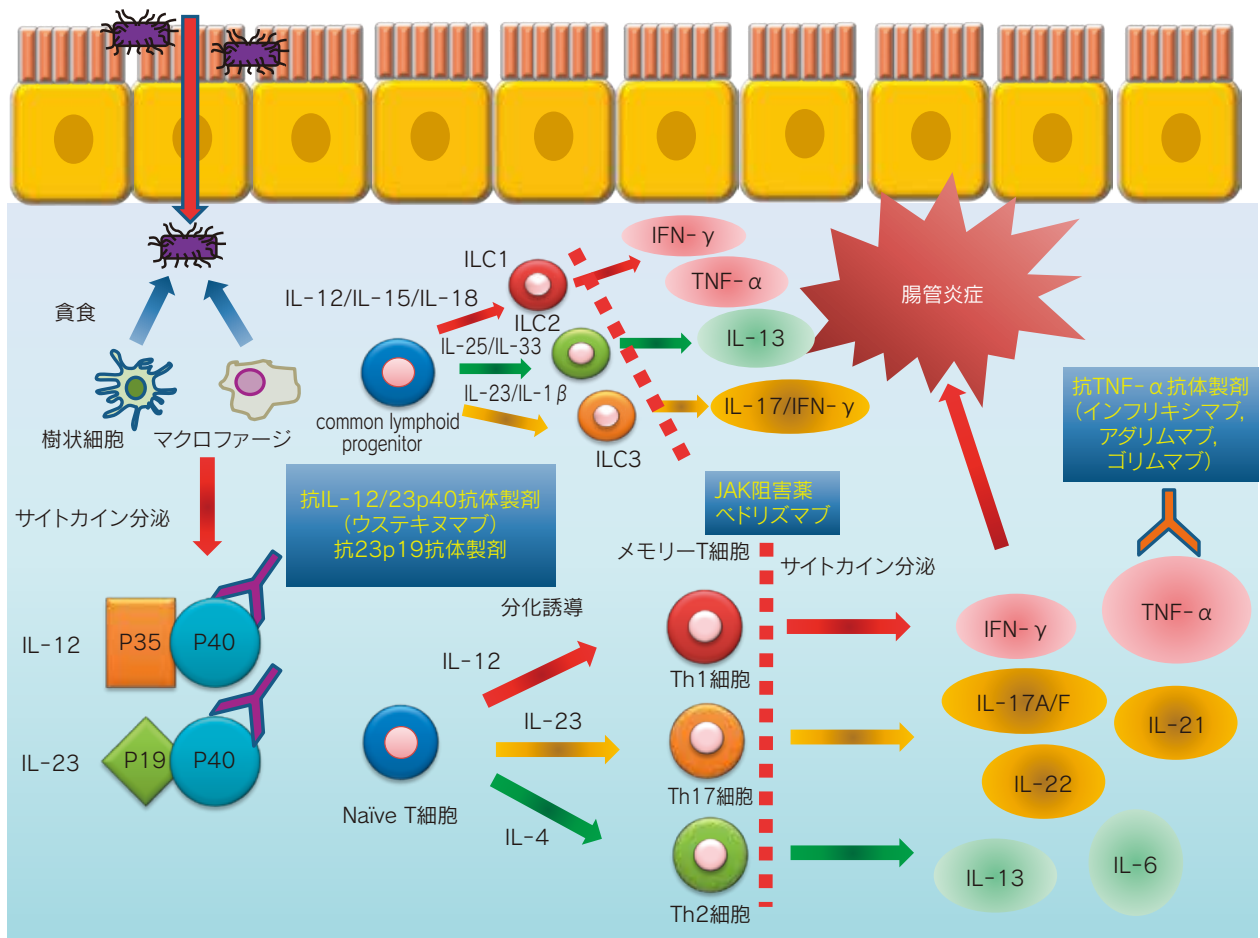


図1

(仲瀬裕志, 2020⁵)より引用

はあまり頻出しなないと思います。

溝口 帯状疱疹は前兆が出てくるので、そこに事前にコミットしておくことが大事だと思います。早期に抗ウイルス薬が投与できれば、帯状疱疹はあまり怖がる必要はないかなと思います。

仲瀬 正しく恐れて使うことが大事ですね。最も重要なのは、溝口先生もおっしゃったように患者さんへの説明です。私も処方の際には帯状疱疹の発症の可能性についてお話しすし、それにより、全例をリカバーできています。

ヒト型抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体製剤について (図1)⁵

仲瀬 中等症から重症の成人 CD 患者さんに対する

治療薬としてヒト型抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体製剤が使用可能になりましたが、先生方はどのように思われますか。

澁谷 なぜ IL-23 固有のサブユニットである p19 を選択しているのか少しわからない部分があります。IL-12 と IL-23 に共通するサブユニットである p40 を阻害し IL-12/23 を抑制するのではなく、IL-23 のみ抑制する意義についてお伺いしたいです。

仲瀬 とてもむずかしい質問です。腸炎のマウスモデルで見ると、発症時には IL-12 が影響し、発症後の炎症を活性化させるのが IL-23 です。実際にわれわれ臨床医が診ているのは、IL-23 による活性化により患者さんが症状を訴えているというタイミングだと思います。IL-23 のサブユニットタンパク質の p19 を阻害することはそれなりに意味があると考え

表① 抗 TNF- α 抗体製剤等による治療後の副作用による結核発症率

使用薬剤	100,000 人あたりの結核発症率 (IR)	
	標的	IR
抗 TNF- α 抗体製剤	細胞性免疫	52~2,558 人
JAK 阻害薬	細胞性免疫	200~210 人
抗 p40 および抗 p19 抗体製剤	細胞性免疫?	0~22 人
抗 CD20 抗体製剤	液性免疫	0~32 人

(Evangelatos G et al, 2020⁷⁾より改変引用)

られます。加えて、IL-23 の受容体のアミノ酸置換を伴う変異があると IBD はほとんど起こりません。実は IL-23 のシグナルがないだけで、Th1 細胞と Th17 細胞の両方のシグナルがブロックされます。だから、臨床的有効性が認められているのでしょう。一方で、抗 IL-12/23p40 抗体では長期寛解維持が期待されます。京都府立医科大学の内山和彦先生のデータ⁶⁾によると、組織学的に炎症が認められない UC 患者の腸管上皮粘膜サイトカインを調べた結果、IL-12 発現が高い患者さんは再燃傾向が高いとされています。この結果から、炎症が治まった後に IL-12 を抑えればよい治療になると考えられるので、いまから臨床経過を長く観察していくことが重要ではないでしょうか。

溝口 さきほどおっしゃった Th1 細胞と Th17 細胞は、教科書的には感染防御にはたらく細胞性免疫です。たとえば細胞性免疫の能力が弱まると、細胞質内に感染する病原体であるウイルスや結核の感染が起こりやすくなります。IBD 以外のさまざまな病気の治療でバイオ医薬品を使用した場合の副作用の統計データ⁷⁾では、抗 TNF- α 抗体製剤による治療後の副作用による感染症では結核が多く認められます(表①)。よいネガティブコントロールは抗 CD20 抗体製剤です。B 細胞のみを除去するため、液性免疫は低下しますが、細胞性免疫への影響は抑えられます。よって、抗 CD20 抗体製剤を投与した患者さんの結核の発現頻度は正常人と変わりません。驚くことに、抗 p40 抗体や抗 p19 抗体製剤を投与した患者さんの場合も結核の発生頻度は上がっていません。そうになると、本当に細胞性免疫をブロックしている

のか疑問に思います。

仲瀬 Th17 細胞はもともと腸管粘膜を守るはたらきをしていますよね。おそらく抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体と抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体に関しては、Th 17 細胞や Th1 like cell などの分化にかかわる部分のみをうまく抑えている可能性があります。たとえるなら「よい子」である Th17 細胞が変わらずそのまま残っていることでうまく腸管恒常性が保たれているのではないのでしょうか。IL-23 といったものを抑制する意味はそこにあると思います。それにより、結核など細胞性免疫がなくなることで生じてくるような感染症は増加していないのかなと解釈しています。

溝口 いまのお話を聞いて納得しました。細胞性免疫における悪い部分のみを抑制し、「よい子」を残す役割を果たしているということですね。

仲瀬 つい最近 Th1 like cell についての報告⁸⁾がありました。IL-23R の発現には IL-12 と IL-21 が必須というものです。こういった成果もふまえて、これからの IBD 治療ストラテジーについて若い先生方が臨床からデータを出してくださることに期待します。

溝口 臨床現場で澁谷先生、森久保先生をはじめとする若手の先生方が実際に患者さんを診ながら新薬を用いる機会があります。その際に、ただ投与するだけでなく、患者さんに起こっている新薬の真の機序解明につながる研究をしてほしいと思います。このような、患者さんのデータをもとに実験や研究に熱心に取り組んで、疑問をどんどん解決してほしいですね。そして、このようなデータが蓄積された暁には、寛解導入・寛解維持の時代から、完治の時代

への幕開けになると信じています。本日はありがとうございました。

文 献

- 1) Arihiro S, Ohtani H, Suzuki M *et al* : Differential expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Pathol Int* **52** : 367-374, 2002
- 2) Becker E, Dedden M, Gall C *et al* : Residual homing of $\alpha 4\beta 7$ -expressing $\beta 1+PI16$ +regulatory T cells with potent suppressive activity correlates with exposure-efficacy of vedolizumab. *Gut* **71** : 1551-1566, 2022
- 3) Vermeire S, Feagan B, Peyrin-Biroulet L *et al* : P517 Re-treatment with filgotinib in patients with Ulcerative Colitis following treatment interruption : Analysis of the SELECTION and SELECTIONLTE studies. *J Crohns Colitis* **16** : i473-i474, 2022
- 4) D'Amico F, Magro F, Peyrin-Biroulet L *et al* : Positioning Filgotinib in the Treatment Algorithm of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* **16** : 835-844, 2022
- 5) 仲瀬裕志 : 病態からみえてきた炎症性腸疾患治療—現在そして未来にむけて—。日本内科学会雑誌 **109** : 1759-1763, 2020
- 6) Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K *et al* : Increased mucosal IL-12 expression is associated with relapse of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* **21** : 122, 2021
- 7) Evangelatos G, Koulouri V, Iliopoulos A *et al* : Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Ther Adv Musculoskelet Dis* **12** : 1759720X20930116, 2020
- 8) Pawlak M, DeTomaso D, Schnell A *et al* : Induction of a colitogenic phenotype in Th1-like cells depends on interleukin-23 receptor signaling. *Immunity* **55** : 1663-1679.e6, 2022