

これからのリウマチ治療の方向性(低分子化合物を中心に)

山岡 邦宏、田中 良哉

産業医科大学 第一内科学講座

(2010年、第11回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ(RA)に対する TNF- α と IL-6 を標的とした生物学的製剤による治療効果は高く、治療は飛躍的に進歩した。今では寛解導入を目標として治療を開始し、将来的には治癒を目指す段階へと進歩している。しかし、約3割がTNF阻害療法に抵抗性であるだけでなく、投与経路の問題や経済的負担が大きいことから継続が困難な症例が少なからず存在し、経口投与可能な新たな抗リウマチ薬の開発が待たれる。このようなRA治療の現況において、低分子化合物は経口投与可能であり、生物学的製剤よりも安価であることが期待されることから現在注目されている。

チロシンキナーゼとは蛋白質のチロシン残基を特異的にリン酸化する酵素で、サイトカインやFc受容体を介したシグナル伝達の起点とも言える役割を果し、分化、増殖、接着等、細胞の基本的機能に関与している。近年、RAに対するチロシンキナーゼ阻害薬の臨床試験が行われ、短期間で高い有効性と少ない副作用が相次いで報告されている。中でもJanus kinase (Jak)を阻害するCP690,550とSpleen tyrosine kinase (Syk)を阻害するR788(fostamatinib disodium)は臨床試験結果が公表されており、今、最も期待されている化合物である。何れも経口内服可能な薬剤としてはRAに対して今までにない高い有効性を示しており、生物学的製剤に続く強力なツールとなることが期待されている。本稿では、RA治療薬としての可能性とともに、最近の見解につき概説する。

1. 生体内におけるチロシンキナーゼ (Jak、Syk) の働き

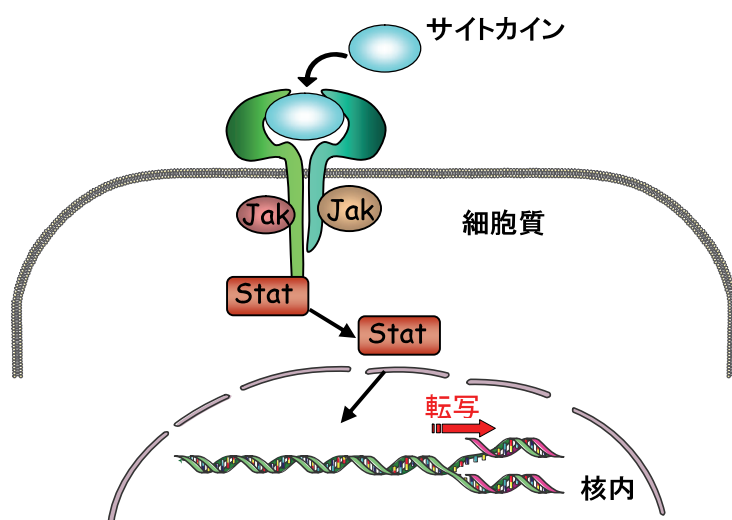


図1 サイトカインシグナル伝達におけるJak-Statシグナル伝達経路
(Yamaoka K. et al. 2004¹⁾ 引用改変)

チロシンキナーゼは細胞外よりの増殖因子等による刺激を媒介する酵素であり、細胞の多様な生理機能を制御する。そのため、その機能不全や欠損は生体の免疫やホメオスターシスに影響を与え、結果として個体の生存を困難にすることもある。

Jak ファミリー (Jak1~3, Tyk2) は、サイトカインがその生物活性を発揮するには必須のチロシンキナーゼである。サイトカインが受容体へ結合後、細胞内で Jak を活性化し更に転写因子 Stat を活性化する (図 1)¹。Jak ファミリーの中でも Jak3 は血球系細胞に発現が限局しており、欠損によりヒト、マウス何れにおいてもリンパ球の分化・増殖不全による重症複合型免疫不全症を来す^{2,3}。そのため、Jak3 阻害薬は副作用を最小限にとどめた新規免疫抑制剤となることが期待された。一方、Jak1 と Jak2 は生体内において広範に発現しており Jak1 欠損は神経細胞の分化異常、Jak2 欠損は種々の血球分化異常によりそれぞれの欠損マウスは胎性致死となる。

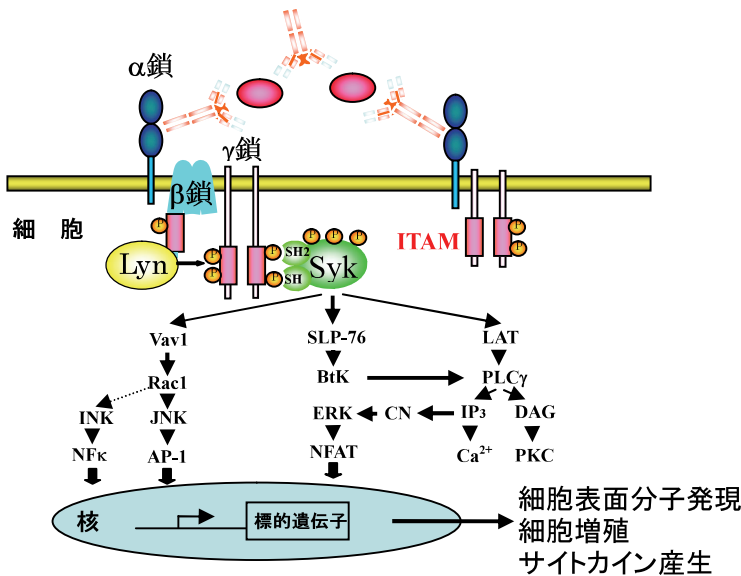


図2 Sykを介するシグナル伝達経路

一方、Syk は B 細胞と T 細胞受容体による抗原認識と Fc 受容体を介した多価の免疫に関与する種々の細胞 (マクロファージ、肥満細胞、好中球、B 細胞) の活性化や機能に重要である。これらの細胞は B 細胞受容体、T 細胞受容体と Fc 受容体を介して Syk を活性化することで炎症を惹起・誘導・増強する炎症メディエーターを産生する。加えて、代表的炎症メディエーターである TNF- α や IL-1 の生物活性に重要な役割を担っている。Syk 欠損マウスは周産期致死に至り、成熟 B 細胞の分化異常を来すことが知られている⁴。

2. RA に対するチロシンキナーゼ阻害剤の治療効果と副作用

1) Jak 阻害薬 (CP690, 550)

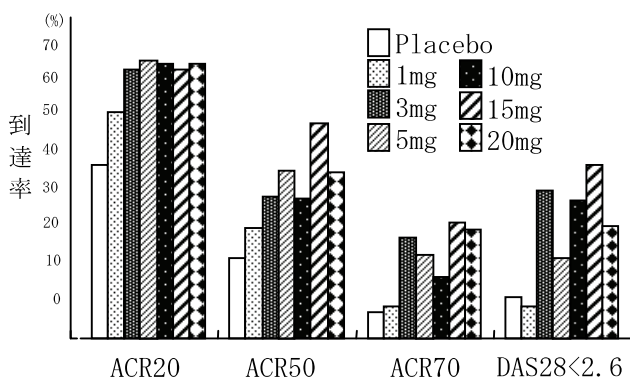


図 3 MTX 抵抗性症例に対する CP690, 550 プラセボ対照容量反応性試験。投与 12 週目の ACR 反応到達率と DAS28 を基準とした寛解率。(n=509)

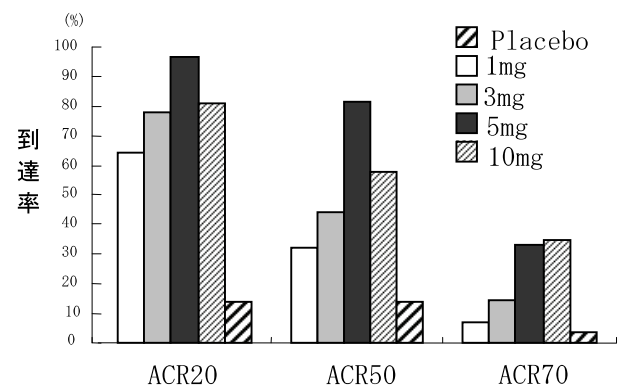


図 4 本邦における MTX 抵抗性症例に対する CP690, 550 プラセボ対照容量反応性試験。(n=136)

サイトカインの生物学的活性や細胞機能におけるチロシンキナーゼの重要性から、炎症性自己免疫疾患である RA の病態においても重要な役割を果たしていることを示唆する知見が既に報告されている。RA 滑膜では、Jak と Syk は何れも発現が有意に上昇しており、さらに、Jak の発現レベルは病勢に一致して変動することから疾患活動性との関連が考えられている。また、マウスコラーゲン誘導性関節炎では CP690, 550 と R788 共に高い有効性を示している^{5,6}。筆者らは Jak3 欠損樹状細胞による IL-10 過剰産生を報告したが、関節炎局所における Jak3 発現上昇は IL-10 産生抑制につながり、炎症の増強に関与していることが推測される⁷。

2003 年に Jak3 特異的阻害薬として CP690, 550 の際立った免疫抑制効果と副作用が最小限に抑えられることが移植片対宿主病の実験により証明された⁸。以後、RA を対象とした臨床試験により有効性が検討され、2008 年のアメリカリウマチ学会 (ACR) では既存の抗リウマチ薬または生物学的製剤に抵抗性の 509 例を対象にした MTX 併用プラセボ対照容量反応性試験において一日 3m、10mg、15mg の 1 日 2 回内服で驚くべきことに 12 週間後には 30%以上が寛解に到達することが報告された (図 3)^{9,10}。本邦では 2008 年 1 月より MTX 治療抵抗性 RA 症例を対象に 12 週間の臨床試験第 II 相が行われ、2009 年欧州リウマチ学会にて結果が公表された。投与開始 2 週目よりプラセボと有意差を持って治療効果が見られるようになり、12 週目において 5mg または 10mg の 1 日 2 回内服において約 4 割が ACR70 を達成し、米国における治療効果を上回るものであった (図 4)¹¹。2009 年 10 月に開催された ACR では MTX 併用試験とアダリムマブとの比較試験の 2 試験の結果が公表された。患者による疼痛評価と身体機能を表す HAQ-DI において、CP690, 550 を 1 日 3mg 以上の 2 回内服でアダリムマブと同等もしくはそれ以上の効果が見られていた。また、これまで同様、投与開始 2 週後の早期よりプラセボと有意差を持って治療効果を有していた。

2) Jak1/2 阻害薬 (INCB18424)

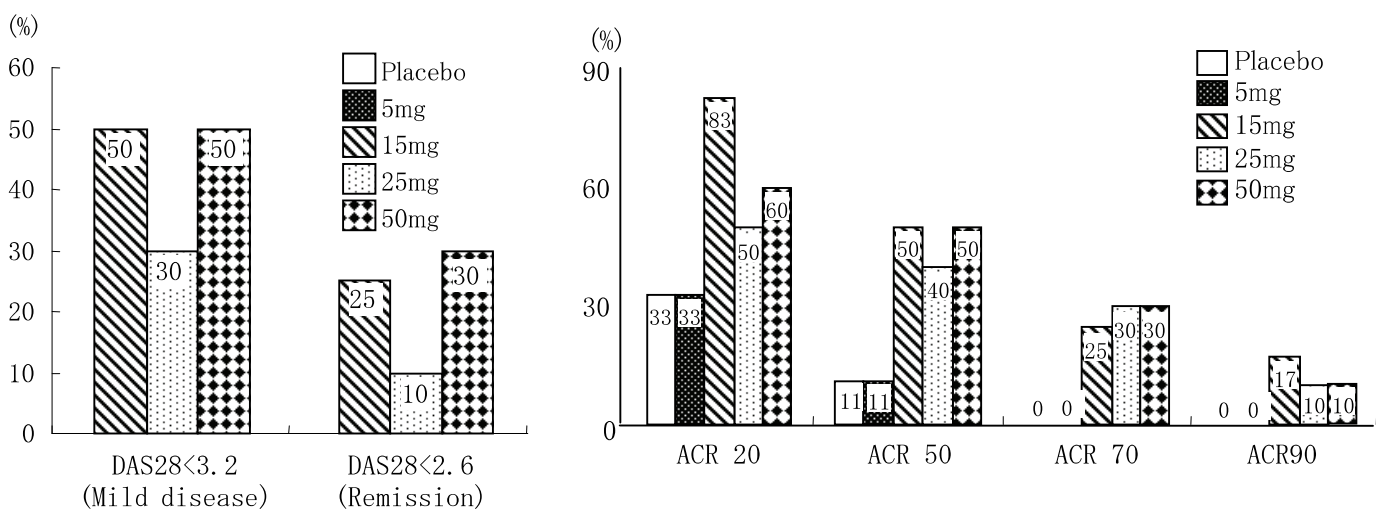


図5. 抗リウマチ薬抵抗性RAに対するINCB18424の投与4週目のACR反応到達率。(n=50)
(Williams W. et al. 2008¹⁷より引用改変)

Incyte 社により開発された INCB18424 は 2008 年アメリカリウマチ学会において臨床試験第 IIa 相の結果が発表された。抗リウマチ薬抵抗性症例 50 例に対しプラセボ、5mg/body、15mg/body、25mg/body、50mg/body を一日 2 回の投与を行い、4 週間後に 15mg/body で ACR20 の到達率が 80%を超える効果が見られている (図 5)。また、特筆すべきは、15mg/body 以上の容量では 20~30%が ACR70 を達成し、さらに 10%強は ACR90、すなわち寛解状態に到達していることである。また、28 関節を対象に RA 活動性を評価する DAS28 においても、寛解の指標である 2.6 未満となる症例が 10~30%にみられている (図 5)。副作用は腹痛、好中球減少、血小板減少がそれぞれ一例ずつみられたのみで、重篤な感染症は見られなかった¹²。しかし、症例数が少なく、期間が短い上に限られた地域での試験 (北米、ポーランド) であったことから、その有効性に加えて、安全性の観点か

ら今後更なる試験進行が期待される。しかし、最新の Incyte 社から公表された資料では、新たな Jak1/Jak2 阻害剤である INCB28050 が RA を対象とした臨床試験第 II 相にあるとされており、その効果については公表されておらず未知の部分が多い。

3) Syk 阻害薬 (R788: fostamatinib disodium)

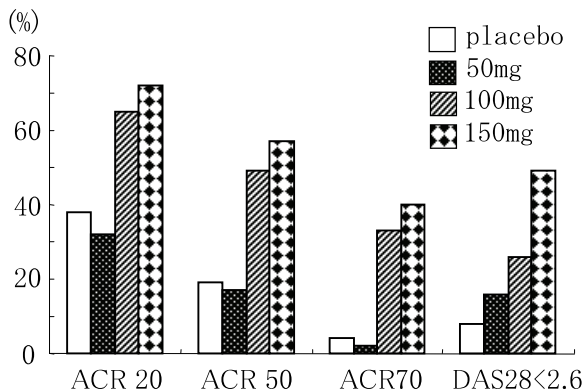


図 6. R788 1 日 2 回投与 12 週目の ACR 反応到達率および DAS28 寛解導入率。(n=189)

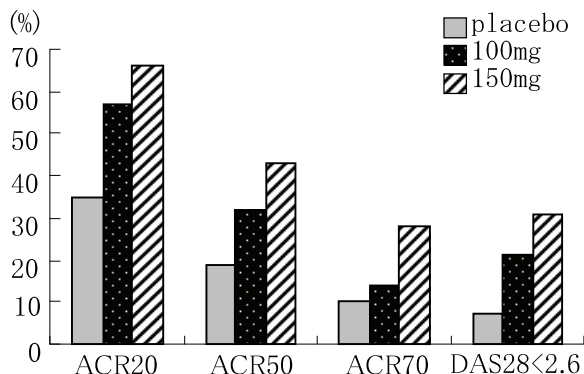


図 7. R788 100mg 1 日 2 回または、150mg 1 日 1 回投与 24 週目の ACR 反応到達率および DAS28 寛解導入率。(n=457)

Syk 特異的阻害薬 R788 は MTX 治療に対して抵抗性を示す RA189 例に対して 50mg, 100mg と 150mg の 1 日 2 回内服 12 週後の臨床試験第 II 相の結果が 2008 年に報告された。100mg と 150mg 内服では ACR20 が 60-70% に達し、更に 150mg 内服では寛解基準である DAS28<2.6 が約半数に達する高い治療効果を示した (図 6)¹³。主な有害事象は下痢と好中球減少であった。下痢は 150mg 投与群で 21 人 (45%) に、好中球減少は 150mg 投与群で 14 人 (30%) にみられ、活性型の R406 の濃度依存性に出現し、容量調整により観察されなくなっている。また、高血圧の既往がある症例では内服開始後に血圧上昇がみられたが、降圧剤の調整によりコントロール可能であった。2009 年 ACR において、MTX 治療抵抗性症例 457 例に対して、R788 100mg 一日 2 回または 150mg 一日一回投与の結果が公表された。6 ヶ月後の治療効果では何れの群においても、プラセボ群と比較して ACR20 と ACR50 到達率は、有意に高く、DAS28 寛解 (<2.6) 到達率についてもプラセボ群と比較して有意な改善効果を認めていた (図 7)¹⁴。有害事象については、下痢が 100mg 1 日 2 回投与群において 19% (プラセボ群 3%)、好中球減少症 3% (プラセボ群 1%) と前試験に比して、好中球減少は低下する傾向にあった。

3. 作用機序

チロシンキナーゼ阻害剤は作用機序により 2 つのクラスに分けられる。一方は酵素の基質結合部位に結合して作用するものと、もう一方は ATP 結合部位に競合的に結合して作用するものがある。CP690, 550 と R788 は何れも後者に属し、それぞれ分子量約 300Da と約 700Da の低分子化合物であり投与後約 1 時間で最高血中濃度に到達し、半減期は約 1.5~3 時間と短時間である。

CP690, 550 は *in vitro* における Jak3 に対する高い特異性が証明され、当初は Jak3 特異的阻害薬として臨床試験が進められた。しかし、2 つの Jak が協調してはじめて転写因子 Stat を活性化し、標的遺伝子の転写調節を行うため、細胞内における Jak3 の阻害は協調するもう一方の Jak をも阻害することに繋がる (図 1)。加えて、kinome を用いた阻害薬の網羅的な解析により Jak3 阻害のみにとどまらないこと、また最近では Jak1、Jak2、Jak3 の三次元構造が明らかとなり、CP690, 550 が Jak3 だけでなく Jak1 と Jak2 のキナーゼ活性に重要な部位にも結合可能であることが証明されたことから、2008 年の ACR 以降、Jak 阻害薬として位置づけられている^{15,16}。その作用機序についてはいまだ不明な点が多いが、我々の解析では、主に T リンパ球に作用することにより炎症性サイトカイン産生や細胞増殖を抑制する機序を介しているのではないかと考えている。(未発

表データ)

R788 は、体内において速やかに活性型の R406 に変換されるプロドラッグである。Syk に対する特異性は高いが、同じチロシンキナーゼである Flt3 や Jak を 5~25 倍の濃度で阻害するため Syk 以外のチロシンキナーゼ阻害作用も抗炎症作用の一旦を担っている可能性があると考えられる¹⁷。当科での、Syk 阻害剤を用いた実験では特定の B 細胞分画の増殖・活性化を抑制する知見を得ており、作用機序の一旦を担っている可能性を考えている。(未発表データ)

つまり、いずれの化合物も開発当初に期待されていたほどの特異性を有さないため、単に標的キナーゼの阻害効果だけでないことを示唆しており、現時点でその作用機序の解明には至っていない。Pesu らは低分子化合物の臨床的有用性には適度な非特異性が高い効果と少ない副作用に貢献している可能性を指摘している¹⁸。いずれの化合物も、今後 RA 治療では大きな役割を果たすことが期待されており、生物学的製剤と比して投与しやすいため使用頻度は高まることが予想される。これまでに、種々の阻害剤が成功を収められなかった過去の経緯から、当然、効率良い細胞機能の阻害は副作用に対する細心の注意が必要であることは言うまでも無い。また、昨今の RA 治療においては、疾患活動性の制御のみならず、骨代謝への影響が重視されており、破骨細胞と骨芽細胞の分化と機能に与える影響が明確にされる必要がある。特に、短期投与で重篤な副作用が見られていない現況では、長期投与を行った際の副作用予測が重要である。

4. チロシンキナーゼ阻害薬の役割

臨床試験の結果から、何れのチロシンキナーゼ阻害薬も新規抗リウマチ薬となる可能性が高いと考えられる。RA 治療の問題点である費用対効果と継続率の観点から、生物学的製剤を使用する前段階での初期治療に使用されることが考えられる。また、臨床試験における MTX との併用効果が生物学的製剤に匹敵していることから、早期診断に続く、より早期の寛解導入療法となる可能性もあると思われる。更に、現在までの臨床試験では MTX との併用または阻害薬単剤での試験が行われてきたが、作用機序の違いからは生物学的製剤との併用効果が期待される場所である。

5. おわりに

Jak ファミリーと Syk を標的とした低分子化合物が RA に対して TNF 阻害療法と同等、またはそれ以上の有効性を発揮する可能性があることが明らかとなり、サイトカインのシグナル伝達に参与する分子を標的とした新規化合物の開発は加速するものと思われる。今後は、抗リウマチ薬や生物学的製剤との相互作用の探究、解明により RA 治療の更なる進歩に寄与し、より多くの RA 患者の寛解導入が可能となることが期待される。一方で、これまで考えられていた程の特異性を有さないことが明らかとなっており、阻害剤投与時における生体内の現象は一分子阻害による作用機序では説明できないと考えられる。そのため、作用機序の解明と長期投与による影響については慎重に検討する必要がある。

文献

1. Yamaoka, K., *et al.* The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol* 5, 253 (2004).
2. Leonard, W.J., Noguchi, M., Russell, S.M. & McBride, O.W. The molecular basis of X-linked severe combined immunodeficiency: the role of the interleukin-2 receptor gamma chain as a common gamma chain, gamma c. *Immunol Rev* 138, 61-86 (1994).
3. Nosaka, T., *et al.* Defective lymphoid development in mice lacking Jak3. *Science* 270, 800-802 (1995).
4. Turner, M., *et al.* Perinatal lethality and blocked B-cell development in mice lacking the tyrosine kinase Syk. *Nature* 378, 298-302 (1995).
5. Milici, A.J., Kudlacz, E.M., Audoly, L., Zwillich, S. & Changelian, P. Cartilage preservation by inhibition of Janus kinase 3 in two rodent models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 10, R14 (2008).
6. Pine, P.R., *et al.* Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor. *Clin Immunol* 124, 244-257 (2007).
7. Yamaoka, K., Min, B., Zhou, Y.J., Paul, W.E. & O'Shea J, J. Jak3 negatively regulates dendritic-cell cytokine production and survival. *Blood* 106, 3227-3233 (2005).
8. Changelian, P.S., *et al.* Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. *Science* 302, 875-878 (2003).
9. Kremer, J.M., *et al.* The Oral Jak Inhibitor CP-690,550 (CP) in Combination with Methotrexate (MTX) is Efficacious, Safe and Well Tolerated in Patients with Active Rheumatoid Arthritis (RA) with an Inadequate Response to Methotrexate Alone. [abstract]. *Arthritis Rheum* 58(suppl), L13 (2008).
10. Kremer, J.M., *et al.* The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* 60, 1895-1905 (2009).
11. Tanaka, Y., Suzuki, M., Nakamura, H., Toyozumi, S. & Zwillich, S. The oral Jak inhibitor CP-690,550 (CP) in combination with methotrexate (MTX) is efficacious, safe and well tolerated in japanese patients (PTS) with active rheumatoid arthritis (RA) with an inadequate response to MTX alone. *Ann Rheum Dis* abstract(2009).
12. Williams, W., *et al.* A Randomized Placebo-Controlled Study of INCB018424, a Selective Janus Kinase1& 2 (JAK1&2) Inhibitor in Rheumatoid Arthritis (RA). [abstract]. *Arthritis Rheum* 58(suppl), S431 (2008).
13. Weinblatt, M.E., *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 58, 3309-3318 (2008).
14. Weinblatt, M.E., Kavanaugh, A., Genovese, M., Grossbard, E. & Magilavy, D. Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) with An Oral Syk Kinase Inhibitor: A 6 Month Randomized Placebo Controlled Phase 2b Study in Patients with Active RA On Chronic Methotrexate.[abstract] *Arthritis Rheum* (2009).
15. Karaman, M.W., *et al.* A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol* 26, 127-132 (2008).
16. Williams, N.K., *et al.* Dissecting specificity in the Janus kinases: the structures of JAK-specific inhibitors complexed to the JAK1 and JAK2 protein tyrosine kinase domains. *J Mol Biol* 387, 219-232 (2009).
17. Braselmann, S., *et al.* R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 319, 998-1008 (2006).
18. Pesu, M., *et al.* Therapeutic targeting of Janus kinases. *Immunol Rev* 223, 132-142 (2008).