

報告

第1回杏林医学会研究助成金 部門B 研究報告

機械学習を用いた血清サイトカイン・ケモカインプロファイルに基づく
炎症性腸疾患の新規分類と分子標的薬治療有効性との関連

三 好 潤

杏林大学医学部消化器内科学教室

第1回杏林医学会研究助成金部門Bの助成を受けた本研究の成果は、American Gastroenterological Association(アメリカ消化器病学会)機関誌の一つGastro Hep Advancesに論文報告しました(Miyoshi J, et al. Gastro Hep Advances 2025; 4 : 100667)¹⁾。杏林医学会のご支援、共同研究者の皆様のご協力に、御礼申し上げます。本稿では、本研究の概要を述べさせていただきます。

【背景・目的】

炎症性腸疾患(IBD)患者は全世界的に増加傾向であり、本邦では潰瘍性大腸炎(UC)患者数は31万人超、クロhn病(CD)患者数は9万人超と推定されている²⁾。UCおよびCDの病態はいまだ解明されておらず、根本治療が存在しないため、今日の治療目標は、寛解導入・維持である。現在、IBD治療において、さまざまな分子標的薬が用いられているが、多くの薬剤はUC, CDの両方に有効性を示す。UC, CDで共通する疾患関連遺伝子が多く存在することも考えると、UCとCDの病態にはオーバーラップする機序があることが推定される。一方、UCまたはCDの中でも症例ごとに治療反応性はさまざまであり、多様な病態が混在していると考えられる。そこで我々は、臨床診断を超えた、より病態に基づいたIBD分類が可能ではないかと発想し、そのような新規分類が分子標的治療薬の有効性予測という課題にも有用なアプローチとなるのではないかとい

う仮説を立てた。

【方法】

杏林大学医学部附属病院消化器内科に通院中の分子標的治療薬による治療歴がないUC患者またはCD患者のうち、活動性炎症に対して全身性ステロイドまたは分子標的治療薬を開始される者を対象とし、投与開始時の血液検査の残血清を用いて血清サイトカイン・ケモカインを測定した。各項目の測定値を標準化して、レーダーチャート作成によるサイトカイン・ケモカインバランスの可視化および機械学習によるサイトカイン・ケモカインプロファイルに基づくカテゴリー化を実施した。同分類を用いて分子標的治療薬開始後6ヶ月後のステロイドフリー臨床的寛解(6M-SFCR)達成率を検討した。

【結果】

UC 51例、CD 18例を解析対象とした。既報^{3,4)}に基づき20項目のサイトカイン・ケモカインを測定し、40%以上の症例で測定感度未満であった7項目を除外した13項目を以降の解析に用いた(IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p40, IFN- γ , TGF- β , TNF- α , CCL2, CCL4, CXCL10)。UC, CDにはさまざまなサイトカイン・ケモカインバランスが混在していた。代表例を図1に示す。また、機械学習によりサイトカイン・ケモ

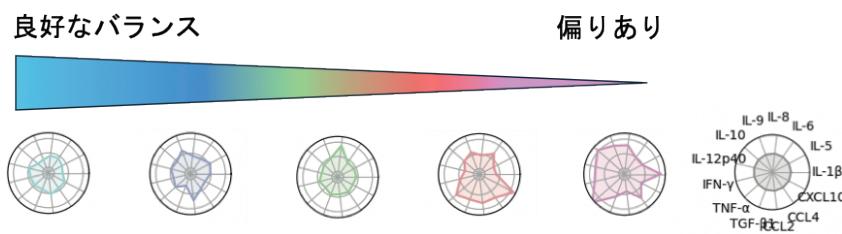


図1 サイトカイン・ケモカインバランスの可視化

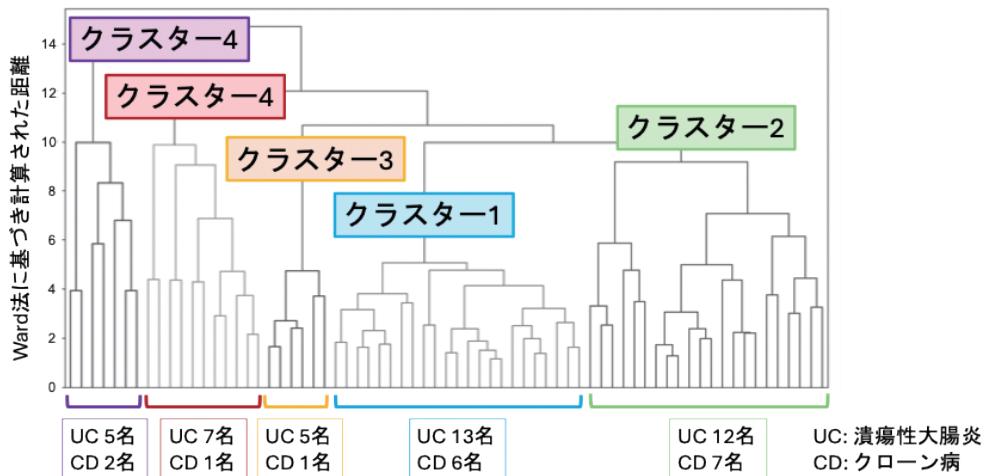


図2 免疫プロファイルに基づく炎症性腸疾患のクラスター分類

カインプロファイルは5つのクラスターに分類された(図2)。各クラスターにはUC, CDが混在していた。寛解導入・維持に使用可能な分子標的治療薬が開始された59例における6M-SFCR達成率は、クラスター毎に68.4%, 52.6%, 50.0%, 37.5%, 28.6%であった。本クラスター分類と6M-SFCR達成率には有意な関連を認めた($p < 0.05$)。また治療有効性が高いクラスターではサイトカイン・ケモカインバランスが良好なサンプルの割合が高かった($p < 0.0001$)。

【考察・結論】

本研究において、我々は、UCやCDという臨床診断に依らない血清サイトカイン・ケモカインプロファイルに基づく新規IBD分類を開発した。本研究の知見は、IBD診療で経験される治療反応性の違いが免疫学的特徴により規定されるという新たな概念を示唆するとともに、分子標的治療薬の効果予測法の確立に貢献する可能性があると考えられる。本研究は単施設後ろ向き研究であるため、外部コホー

トによる検証が今後の課題として挙げられる。

【参考文献】

- 1) Miyoshi J, Tamura S, Oguri N, Saito D, Nishinarita Y, Wada H, Nemoto N, Matsuura M, Hisamatsu T. Machine Learning of Serum Cytokine and Chemokine Profiles Can Classify Inflammatory Bowel Disease Beyond Clinical Diagnosis. *Gastro Hep Advances* 2025; 4(7): 100667.
- 2) Tsutsui A, Murakami Y, Nishiwaki Y, Asakura K, Ohfuji S, Fukushima W, Matsuoka K, Hisamatsu T. Nationwide estimates of patient numbers and prevalence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2023. *J Gastroenterol*. 2025.
- 3) Chen P, Zhou G, Lin J, Li L, Zeng Z, Chen M, Zhang S. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 123.
- 4) Kurumi H, Yokoyama Y, Hirano T, Akita K, Hayashi Y, Kazama T, Isomoto H, Nakase H. Cytokine Profile in Predicting the Effectiveness of Advanced Therapy for Ulcerative Colitis: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2024; 12(5): 952.