

特集 (アレルギー・膠原病に
対する新たな展開)

TNF ファミリーの制御による関節リウマチ治療の可能性

中島 敦夫

日本医科大学付属病院リウマチ科

要 旨

関節リウマチは原因不明の慢性炎症性疾患である。近年の研究の進歩から、サイトカインをはじめとした免疫系の重要性がクローズアップされており、特に TNF α が深く関与していることが明らかとなっている。しかしながら、十分な治療効果が得られない患者群が存在することから、TNF 以外の分子の関与が想像される。

TNF ファミリーは大別すると、細胞増殖に関与するファミリーと細胞死 (アポトーシス) に関与するファミリーに分けられる。細胞増殖に関与するファミリーでは、活性化 T 細胞上に発現する CD40 リガンド、OX40 リガンド、CD70 などの分子が知られている。動物実験ではいずれの分子を抑制しても、関節リウマチをはじめとした自己免疫疾患モデルで、疾患の抑制が可能であった。

一方アポトーシスに関与する代表的分子として、Fas リガンド、TRAIL、TWEAK が知られている。Fas リガンド、TRAIL による刺激により滑膜細胞にアポトーシスを誘導できることが報告されており、現在、抗 Fas 抗体による治療が進行中である。それに対し TWEAK は、滑膜細胞に対してはアポトーシスではなく、逆に細胞増殖にはたらき、またその抑制が今後の関節リウマチ治療に有用である可能性をわれわれはみいだした。

生物学的製剤による分子標的治療は、いずれも関節リウマチの新たな治療法として期待されている。しかし TNF 阻害療法から明らかとなったように、感染症の増加という新たな問題も生じており、その対策についても十分配慮が必要である。

(日本医科大学医学会雑誌 2005; 1: 204-206)

の関節リウマチへの関与と、その抑制による治療の可能性について論じたい。

はじめに

関節リウマチは滑膜の炎症性増殖とそれによる骨破壊を主徴とする慢性炎症性疾患である。その原因はいまだ不明であるが、近年の研究の進歩により、サイトカインをはじめとした免疫系の重要性がクローズアップされている。関節リウマチの炎症には特に TNF α が深く関与していることが、TNF を中和する生物学的製剤の劇的な効果から明らかとなっており、従来の関節リウマチ治療を変えつつある。しかしながら、TEMPO や ASPIRE study などの TNF 阻害の大規模臨床試験からも明らかかなように、約 3 割の患者では十分な治療効果が得られていない¹²。このことは TNF 以外の分子の関与を想像させる。そこで TNF α 以外の TNF ファミリー分子に焦点を絞り、それらの分子

細胞増殖にかかわる TNF ファミリー分子

CD40 リガンド

TNF は細胞表面にも発現しているが、主に作用しているのは、マトリックスメタロプロテアーゼによって切断され、可溶化されたものである。それに対し、他の TNF ファミリーの多くは細胞表面分子として機能している。TNF ファミリーは大まかに、細胞増殖に関与するファミリーと細胞死 (アポトーシス) に関与するファミリーに分けられる。細胞増殖に関与するファミリーは、共刺激分子 (co-stimulatory 分子) として、主に T 細胞の活性化に対しての補助シグナルを伝達しているものが多い。その中でも T 細胞上に

発現する CD40 リガンド (CD40L, CD154) は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する CD28/B7 経路とともに、T 細胞活性化に最も重要な分子と考えられている³。初期の研究では、活性化 T 細胞上に発現する CD40L と B 細胞上に発現する CD40 との結合により、B 細胞の活性化および免疫グロブリンのクラススイッチを誘導することから、CD40L-CD40 経路は液性免疫に関与する T-B 細胞間相互作用に重要であると考えられていた。実際、関節リウマチモデルや全身性エリテマトーデス (SLE) モデルに抗 CD40L 抗体を投与すると、リウマトイド因子や抗 DNA 抗体の産生を抑制し、疾患が抑制されることが報告された。その後の検討では、T-B 細胞間相互作用のみならず、細胞性免疫にも関与することが報告された。臨床試験は、初期の抗体産生に関与する結果をもとに、自己抗体産生が重要である疾患、すなわち SLE を対象に治療が行われた⁴。その結果、抗 CD40L 抗体の投与は自己抗体の産生を有意に抑制し、SLE の再燃を抑制できることが報告された。その後の CD40L-CD40 の機能解析から、血小板機能にも関与していることが明らかとなり、また血栓症の誘発という重大な副作用を引き起こした。そのため残念ながら現在のところ臨床治療は中止されている。

OX40 リガンド

抗原提示細胞上に発現する分子である OX40 リガンド (OX40L) は、T 細胞活性化に関与していると考えられている分子である。OX40L の受容体である OX40 は活性化 T 細胞に発現することから、初期の T 細胞活性化というよりは、活性化の持続に関与しているのではと考えられていた。また血管内皮細胞にも OX40L が発現することから、活性化 T 細胞の血管外遊走にも作用していることが報告されている。関節リウマチでは、関節液中リンパ球上にその受容体である OX40 を発現しており、また滑膜浸潤細胞に OX40L の発現を認めたことから、関節リウマチの滑膜炎に関与していることが示唆された。抗 OX40 リガンド抗体を用いた治療実験では、T 細胞の増殖反応には影響を与えなかったが、炎症性サイトカイン産生を著明に抑制し、その結果として関節リウマチモデルの改善がみられた⁵。現在、臨床治療準備が進められ、今後の関節リウマチ治療の一つとして期待されている。

CD70

CD70 も抗原提示細胞上に発現し、活性化 T 細胞に発現する CD27 と結合することにより、活性化 T 細胞の維持や T 細胞機能の fine tuning に関与していると考えられている。最近の報告では、腸管に存在する抗原提示細胞は主に CD70 を介し、腸管に存在するリ

ンパ球を活性化することが明らかにされている⁶。抗 CD70 抗体を用いた動物実験では、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (多発性硬化症モデル) の発症を抑制できることが明らかにされ⁷、関節リウマチへの応用も期待されている。

RANKL (receptor activator of NF κ -B ligand)

RANKL は樹状細胞上に発現し T 細胞の成熟に関与するのみならず、マクロファージ系細胞から分化した、破骨細胞前駆細胞上の RANK と結合、G-CSF の存在下で破骨細胞を誘導し、その結果骨吸収をひき起こすことが明らかにされている。また RANKL は活性化 T 細胞にも存在し⁸、活性化 T 細胞が直接、破骨細胞の誘導に関与することが証明され、にわかに注目をあびた分子の一つである。関節リウマチモデルにおいても、関節炎の抑制効果はみられなかったが、臨床問題となる炎症関節部位の骨吸収を抑制し、その結果関節破壊を抑制した⁹。ヒトでは閉経後の骨粗鬆症を対象に、抗 RANKL 抗体の投与が行われた。その結果、わずか 6 か月に一回の投与で、有意な骨密度の上昇がみられた。ステロイド投与が治療の中心となっている自己免疫疾患においても、その副作用としてしばしば治療に難渋するステロイド性骨粗鬆症の治療として有望である。

細胞死 (アポトーシス) に関与する TNF ファミリー

一方アポトーシスに関与する代表的分子として、Fas リガンド、TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand)、TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis) が知られている。Fas リガンドは活性化 T 細胞や免疫特権部位に発現し、末梢性トレランスの誘導に関与している。Fas リガンド欠損マウスでは、免疫寛容の破綻がみられ、SLE 様のリンパ球増殖性自己免疫疾患を発症する。一方、TRAIL は種々の細胞上に発現し、ある種のガン細胞の発生を抑制する腫瘍免疫監視機構に関与していると考えられている。また Fas と同様に主に免疫抑制性に働き、末梢性の免疫寛容にも関与していることが報告されている。TRAIL を抑制することにより、関節リウマチモデルや、多発性硬化症モデルが悪化することが報告されている。興味深いことにヒト関節リウマチにおいては、Fas リガンド、TRAIL いずれの分子を介した刺激で滑膜細胞にアポトーシスを誘導できることが報告されている。すなわち、これらの分子を刺激する生物学的製剤が作製できれば、炎症滑膜の除去が、手術なしに期待できる。関節リウマチモデルでの検討では、刺激抗体である抗 Fas 抗体の関節内投与により、関節炎が改善できることが報告されている¹¹。現在ヒト

を対象とした治験が進行中である。

TWEAK は初期の検討では TRAIL に似て、ある種のガン細胞に対し選択的にアポトーシスを誘導し、主に単球の細胞障害機序の担い手であると考えられていた。しかし関節リウマチ炎症滑膜細胞に対しては Fas や TRAIL とは異なり、アポトーシスではなく、逆に細胞増殖にはたらき、サイトカイン・ケモカインの産生を誘導することが明らかにされた。そこで抗 TWEAK 抗体を関節リウマチモデルに投与したところ、関節炎を有意に抑制できた¹⁰。以上のことから、TWEAK とその受容体との相互作用は、アポトーシスというよりは細胞増殖にはたらき分子であり、その抑制により、関節リウマチ治療に有用である可能性がある。

生物学的製剤による免疫抑制作用とその対策

生物学的製剤による分子標的治療は、いずれも関節リウマチの新たな治療法として期待されている。しかし抗 TNF 阻害療法から明らかとなったように、感染症の増加という新たな問題も生じており、華やかな効果のみに注目するだけでなく、影の部分に関して、細心の注意をはらう必要がある。前述の分子群もいずれも T 細胞活性化に関与することが多く、その抑制により重大な免疫不全がおこる可能性もある。そこでより局所をターゲットとした TNF ファミリー分子を用いた治療を紹介する。自己抗原特異的 T 細胞は自己免疫疾患の病態形成に重要な細胞であるが、自己抗原を発現した臓器局所に特異的に遊走する性質がある。その性質を逆にとり、免疫調節性分子を遺伝子導入することにより、自己抗原特異的免疫抑制性 T 細胞を作製できる¹²。そこで滑膜細胞にアポトーシスを誘導することが知られている TRAIL を関節抗原特異的 T 細胞に遺伝子導入し、その細胞を関節リウマチモデルに投与したところ、関節炎を抑制できた。2 次リンパ節細胞を用いた検討では、この治療は T/B 細胞機能には影響をあたえず、また Bioluminescence real time imaging 法で、自己抗原特異的免疫抑制性 T 細胞は関節局所に集積するのを確認できた。以上のことから、抗原特異的 T 細胞を用いることにより臓器局所のみを選択的に治療でき、全身性の免疫抑制は誘導されないことが示された。実際の臨床応用には抗原特異的 T 細胞の調整など越えなければならないハードルがあるが、今後期待できる治療の一つである。

おわりに

TNF ファミリーには前述以外にも CD30 リガンド

や TACI/APRIL, BlyS など重要な分子があり、なかにはやはり治験中のももある。現在使用可能な生物学的製剤は劇的な効果がみられるが、残念ながら根治的な治療ではない。今後、自己免疫疾患の免疫学的解析がすすむことにより、いくつかの生物学的製剤を組み合わせるにより、短期的な投与で根治が可能となるかもしれない。今後のさらなる発展を期待する。

文 献

1. St. Clair EW, van der Heijde D, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, DeWoody K, Weiss R, Baker D: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-3443.
2. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Mola EM, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M, for the TEMPO: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-681.
3. Nakajima A: Manipulation of costimulatory molecules in rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2001; 11: 184-191.
4. Kalunian KC, Davis Jr. JC, Merrill JT, Totoritis MC, Wofsy D: Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3251-3258.
5. Yoshioka T, Nakajima A, Akiba H, Yoshino Y, Asano G, Yagita H, Okumura K: Contribution of OX40/OX40 ligand interaction in the development of rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 2000; 30: 2815-2823.
6. Laouar A, Haridas V, Vargas D, Zhinan X, Chaplin D, van Lier RA, Manjunath N: CD70+ antigen-presenting cells control the proliferation and differentiation of T cells in the intestinal mucosa. *Nat Immunol* 2005; 6: 698-706.
7. Nakajima A, Oshima H, Nohara C, Morimoto S, Yoshino S, Kobata T, Yagita H, Okumura K: Involvement of CD70-CD27 interactions in the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2000; 22: 188-196.
8. Kanamaru F, Iwai H, Ikeda T, Nakajima A, Ishikawa I, Azuma M: Expression of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) in human T cells. *Immunol Lett* 2004; 15: 239-246.
9. Kamijo S, Nakajima A: (Submitted for publication.)
10. Kamata K, Nakajima A, Kamijo S, Yagita H, Okumura K: Involvement of TWEAK/Fn14 interaction in the pathogenesis of collagen-induced arthritis. *J Immunol* (in press) 2005.
11. Fujisawa K, Asahara H, Okamoto K, Aono H, Hasunuma T, Kobata T, Iwakura Y, Yonehara S, Sumida T, Nishioka K: Therapeutic effect of the anti-Fas antibody on arthritis in HTLV-1 tax transgenic mice. *J Clin Invest* 1996; 98: 271-278.
12. Nakajima A, Seroogy CM, Sandora MR, Turner IH, Costa GL, Taylor-Edwards C, Bachmann MH, Contag CH, Fathman CG: Antigen-specific T cell-mediated gene therapy in collagen-induced arthritis. *J Clin Invest* 2001; 107: 1293-1301.