

総 説

関節リウマチ (RA) に対する
新しいターゲティング療法

宮崎大学医学部整形外科学教室

帖佐悦男 関本朝久 濱田浩朗

関節リウマチ (RA) の病態が徐々に解明されるに伴い治療の標的 (細胞, 分子) が明らかになり, さらにモノクローナル抗体作製技術の進歩やリコンビナントタンパク質作製など遺伝子工学技術の進歩により新しい薬剤が開発されてきている。現在, 生物学的製剤の標的サイトカインとして TNF- α (tumor necrosis factor α), IL-1 (interleukin-1), IL-6 が注目を浴びており, 本邦でも抗 TNF- α 抗体が使用可能となり, 臨床成績が報告されるようになった。

本稿では, 現在, 実用前ではあるが今後期待されるその他のターゲティング療法についてそれぞれの標的ごとにその内容と現状を述べる。

1) 関節炎に対する接着分子をターゲットとした治療
接着分子には, 同じ細胞同士を結合するカドヘリン, 白血球などに発現し細胞と細胞や細胞外基質との接着に関与するインテグリン, 細胞間の接着を担う免疫グロブリン, 細胞の移動に関与するセレクチンやシアロムチン, 細胞外基質との接着を担うリンクプロテインなどがある。RA の病変の主座である滑膜では, インテグリンなどの接着分子の発現が亢進していることが報告されている。滑膜に浸潤した T 細胞, マクロファージなどでは β 1 インテグリンの発現が亢進し, その機能も高まっている。 β 2 インテグリンもリンパ球, マクロファージ, 滑膜細胞で発現が亢進している。一方, インテグリン分子のリガンドとなる ICAM-1 (Inter-cellular adhesion molecule-1), E-セレクチンは, 他の接着分子間の作用を介して, リウマチ炎症に寄与していると言われており, 当初, 抗 ICAM-1 抗体の投

与が RA 関節炎の改善に効果的であると報告されたが, その後の再投与により, 有効性の減弱とマウス抗体による免疫原性が観察された¹⁾。

また, インテグリン作用阻害として alpha V と beta 3 のサブユニットで構成されるエピトープを認識する完全ヒト化モノクローナル抗体 (Vitaxin) が開発されたが, アメリカで RA 患者を対象とした「Vitaxin」の第 2 相臨床試験の予備データで, 炎症状態に対する臨床的有用性が見られなかったことから, 治験が打ち切られている。

2) T 細胞・B 細胞の表面抗原をターゲットとした治療

関節リウマチの炎症に関与している T 細胞の表面抗原を標的として研究が進められている。標的分子として T 細胞の活性化に必須の CD28-CD80/86 経路を遮断する生物学的製剤である新たな融合蛋白として Abatacept (CTLA4-Ig : Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen4-immunoglobulin) が開発された。アバタセプトは T 細胞副刺激モジュレーターで, TNF- α 阻害薬とは全く異なる仕組みで炎症を抑制する。本剤は DMARD 抵抗性 RA に対し有効性が確認され, MTX (メトトレキサート) およびエタネルセプトの効果不十分な RA に対し CTLA4-Ig の併用効果が確認された。副作用に重篤なものはほとんどなく, 将来期待される薬剤で我が国でも治験中である。

一方, マウス・ヒトキメラ型モノクローナル抗体である Rituximab は, ヒト B 細胞表面に発現する CD20 抗原に結合して, 補体依存性の細胞傷害作用,

Key Words : rheumatoid arthritis, targeting therapy, biologic drug

リプリント請求先 : ☎889-1692 宮崎郡清武町木原 5200 宮崎大学医学部整形外科学教室 帖佐悦男

抗体依存性・細胞介在性の細胞傷害作用を示すことが報告されており、RA 患者にリツキシマブを投与することで、MTX との併用に関わらず、治療開始後 24 週と 48 週の時点において、臨床的改善が有意であったと、報告されている²⁾。また、MTX と併用することで、長期の臨床的改善がみられることも報告されている。

また、RA の病態においては CD4 T 細胞が重要な役割を担っていると考えられ、RA の疾患活動性と関連することが報告されている。CD57 陽性 CD4 T 細胞数が、IL-15 の刺激によって選択的に増加することが現在明らかになっている。

3) 骨破壊分子をターゲットとした治療

関節リウマチの治療目的の一つは、骨破壊の予防・抑制である。このことにより関節変形が防止されれば日常生活動作 (ADL) や生活の質 (QOL) の改善につながる。RA による関節破壊は、滑膜細胞の異常増殖と炎症性細胞の浸潤による炎症性サイトカインやマトロプロテアーゼの産生がその原因と考えられ、骨吸収の亢進には、破骨細胞の分化と機能を調節する破骨細胞分化因子 (osteoclast differentiation factor, ODF; や receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) が中心的な役割を担うが、そのおとり (decoy) 受容体 (agonist と結合し、受容体刺激を減らすように働く物質) である破骨細胞形成抑制因子 (osteoclastogenesis inhibitory factor, OCIF; osteoprotegerin, OPG) が、ターゲット分子として注目されている。すなわち、OPG が RANKL と結合することにより RANK-RANKL を介した破骨細胞前駆細胞の分化を阻害する。臨床で OPG は、閉経後骨粗鬆症の治療に用い NTx の有意な低下がみられ、骨吸収抑制効果が認められ、骨破壊抑制の治療薬として期待されている³⁾。

4) 細胞内シグナル伝達分子をターゲットとした治療

分子生物学の進歩により炎症性サイトカインの活性を阻害するモノクローナル抗体やリコンビナント受容体蛋白が開発され関節リウマチに対する治療効果が報告されている。炎症性サイトカインや RANK-RANKL 系の細胞内シグナル伝達などには、NF-

κ B や MAPK カスケードが重要であり、良好な成績が報告されている⁴⁾⁵⁾。

5) 血管新生にかかわる分子をターゲットとした治療
関節リウマチの関節病変の主体は増殖性滑膜炎であり、RA 滑膜は絨毛状に増殖し、増殖した滑膜組織の産生する種々のプロテアーゼが関節軟骨の破壊をもたらしている。その滑膜組織は血管成分に富み、病変の進行には血管新生が重要な役割を担うと考えられている。近年、血管新生が単なる炎症の結果ではなく、病変の成立過程に直接的に関与することが報告された⁶⁾。また滑膜組織内の炎症性細胞からは種々のサイトカインが産生され、その結果さらに血管新生を誘導し滑膜病変が進行すると考えられている。従って、血管新生を抑制することで、滑膜炎を抑制しその結果として関節破壊の予防や進行を抑制できる可能性がある。最も代表的な血管新生促進因子である血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF)⁷⁾ が、ターゲットとして考えられる。

我々は、*in vitro* の実験で RA 症例の滑膜を培養すると対照の滑膜に比べ血管内皮細胞を多数認め、これに VEGF 受容体の細胞外ドメインを持つキメラタンパクの添加により血管内皮細胞の出現が抑制されることを確認している⁸⁾。RA は、現行の種々の治療法では未だにその病態の調節が困難な症例が多く、新しい治療法の開発が待たれている中、こうした血管新生の抑制に基づく新しい治療法の開発が期待されている (図 1)。

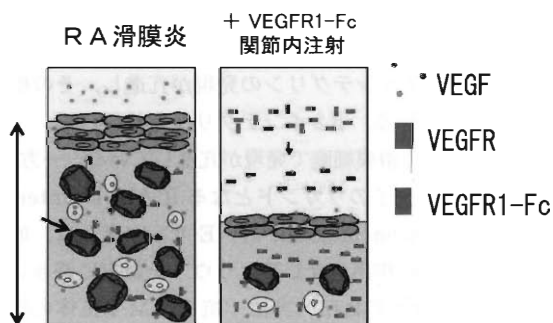


図 1 可溶性 VEGFR1-Fc を関節内に投与することで血管新生 (→) を抑制し、滑膜増殖 (↔) の抑制をもたらす。

6) 新しい他のペプチドをターゲットとした治療強力な血管拡張作用を持つペプチドの一つであるアドレノメデュリン (adrenomedullin; AM) は1993年に発見された CGRP (calcitonin gene-related peptide) のスーパーファミリーであり関節リウマチにおいて血漿、関節液中では変形性関節症の1.8倍もの含有量を示す⁹⁾ (表1)。また、MMP-3やCRPとの相関も指摘されており新しい関節炎のregulatorである可能性が示唆されている(図2)。In vitroの研究において、培養RA滑膜細胞にAMを添加するとIL-6の分泌を抑制し滑膜炎において抗炎症作用を及ぼすことが報告されており、リウマチ性関節炎をregulateしているのではないかと考えられている。今後の展開によっては、RAにおける治療において何らかの関与が期待される。

表1 血漿アドレノメデュリン (AM) 濃度 (fmol/ml)

| 対象 | AM | 成熟型 AM |
|--------|---------------|--------------|
| RA 症例 | 18.35±6.9*.** | 1.80±1.4*.** |
| OA 症例 | 12.88±1.9* | 1.42±0.8* |
| コントロール | 11.64±2.8** | 1.34±0.9** |

RA : 関節リウマチ OA : 変形性関節症

*p<0.01, **p<0.01, 文献9より改変

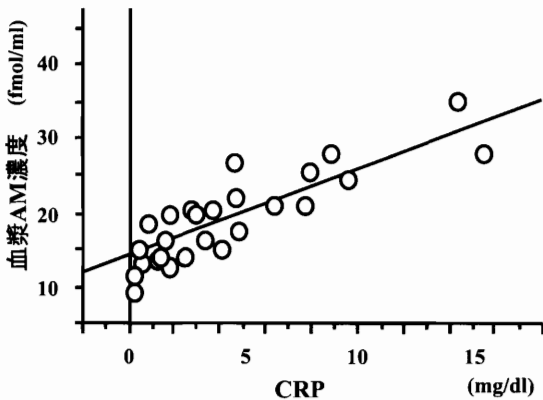


図2 血漿 AM 濃度と CRP 濃度間に有意な相関を認めた ($r=0.624$, $p<0.01$)。文献9より改変

参考文献

- 1) Kavanaugh AF, Davis LS, Nichols LA, et al. Treatment of refractory rheumatoid arthritis with a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule 1. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 992-999.
- 2) Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2572-2581.
- 3) Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001 ; 16 : 348-360.
- 4) Campbell J, Ciesielski CJ, Hunt AE, et al. A novel mechanism for TNF-alpha regulation by p38 MAPK: involvement of NF-kappa B with implications for therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2004 ; 173 : 6928-6937.
- 5) Feldmann M, Andreaskos E, Smith C, et al. Is NF-kappaB a useful therapeutic target in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 Suppl 2 : ii13-ii18.
- 6) Hirohata S. and Sakakibara J. Angiogenesis as a possible elusive triggering factor in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1999 ; 353 : 1331.
- 7) Ferrara N. and Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997 ; 18 : 4-25.
- 8) Sekimoto T, Hamada K, Oike Y, et al. Effect of direct angiogenesis inhibition in rheumatoid arthritis using a soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 chimeric protein. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 240-245.
- 9) Chosa E, Hamada H, Kitamura K, et al. Increased plasma and joint tissue adrenomedullin concentrations in patients with rheumatoid arthritis compared to those with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 2553-2556.

〈Abstract〉***Novel Targeting Therapies for Rheumatoid Arthritis***

CHOSA, E., SEKIMOTO, T. & HAMADA, H.

Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Japan

Over the years, significant progress has been made in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Recently, the targets for its treatment have been identified. Advancement of technologies utilizing monoclonal antibodies and recombinant proteins has allowed the development of novel drugs that effectively target the disease. Tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin-1 (IL-1), and IL-6 are notable therapeutic targets for RA. Recently, anti-TNF α antibodies used to treat RA were approved for use in Japan and results of clinical studies have been reported. In this report, the current context and state of each target cell or molecule are described. We also discuss other targeting therapies that are expected in the future, such as adhesion molecules, T-cell and B-cell surface antigens, osteoclastogenesis inhibitory factors, signal transduction pathways, angiogenic factors, and novel peptides.