

# RAの生物学的製剤

宮原 寿明 国立病院九州医療センター 整形外科 リウマチ科  
(2001年、第2回博多リウマチセミナー)

## ■はじめに

最近の分子生物学の進歩により、RAの病態に関わる細胞や細胞表面分子、サイトカインの詳細が明らかにされてきた。RAの慢性炎症は抗原によって活性化されたT細胞が滑膜に浸潤し、炎症を引き起こす結果、血管と滑膜の増殖がおり、軟骨・骨の吸収が起こる(図1)。このRAに特異的な免疫応答を標的とした生物学的製剤による治療が脚光を浴びている。生物学的製剤 (biologic agents) の定義は広いが、一般的にはCD4のような細胞表面マーカー分子に対するモノクローナル抗体 (MAb) やIL-1 receptor antagonist (rIL-1Ra)、recombinant soluble tumor necrosis factor (rTNFR:Fc) fusion proteinのような遺伝子組み換え型 (リコンビナント) の天然抑制物質を指している。

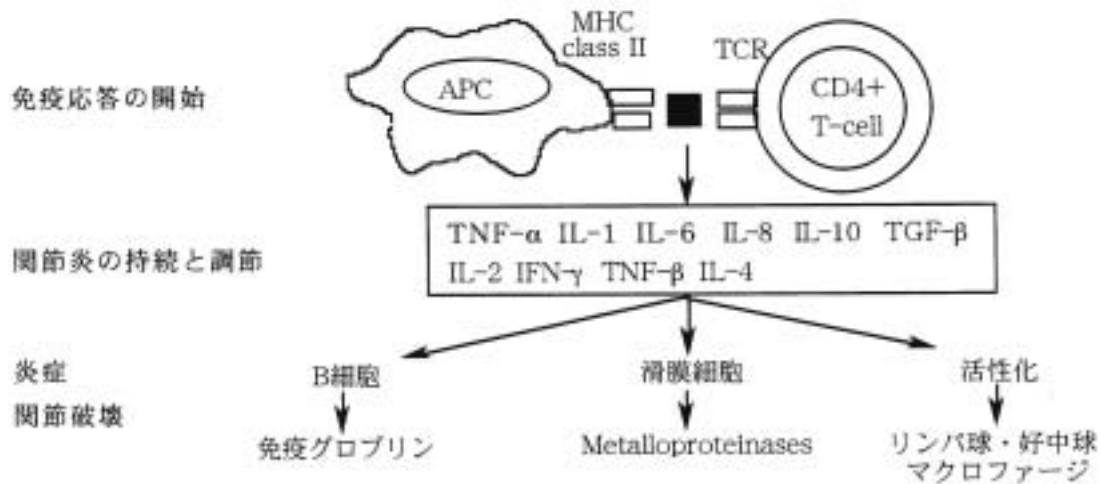


図1 RAの免疫-炎症の過程にみられる主要な細胞と産生物

## ■ T細胞をターゲットとする生物学的製剤

T細胞はRAにおける細胞性ならびに液性免疫応答を開始あるいは調節するのに重要な役割を担っている。生物学的製剤ではない過去の治療法として、thoracic duct drainage、lymphopheresis、total lymphoid irradiationがある。最近では免疫抑制剤 cyclosporine がRAに有効であることが示されている。T細胞をtargetとした生物学的製剤にはCD4、CD7、CD5、CD52のような細胞表面マーカーに対するモノクローナル抗体や活性化T細胞上に出現するIL-2受容体 (IL-2R (CD25)) に対する生物学的製剤がある(表1)。

表1. RAに対して用いられるT細胞機能を抑制する生物学的製剤

生物学的製剤	標的抗原
Murine anti-CD4 MAb	CD4+ T cell
Chimeric anti-CD4 (depleting) MAb	CD4+ T cell
Humanized anti-CD4 (non-depleting) MAb	CD4+ T cell
Primatized anti-CD-4 MAb	CD4+ T cell
Murine anti-CD5 tich toxin	CD5
Anti-CD7 MAb	CD7
Anti-IL-2 MAb	IL-2 receptor
Diphtheria IL-2 fusion protein	IL-2 receptor

## CD4 antigen

CD4 陽性 T 細胞は液性ならびに細胞性免疫を促進するためヘルパー T 細胞と呼ばれる。RA の免疫応答の開始に関わり、生物学的製剤のターゲットとされてきた。抗 CD4 モノクローナル抗体の作用メカニズムとして、抗体依存性細胞障害やアポトーシスを介した T 細胞の除去、抗原呈示細胞と CD4 陽性 T 細胞の相互作用をブロックすることによる MHC 依存性の T 細胞の抑制、CD4 陽性 T 細胞への抑制シグナルの伝達などが考えられている。当初マウス抗 CD4 モノクローナル抗体が RA の治療に用いられたが、免疫原性のためにヒトへの使用は制限され、その後キメラ型あるいはヒト型の抗体が使用された。キメラ型抗体はヒト型抗体の定常領域とマウス抗体の可変領域を融合したものである。キメラ型の抗体はマウス型の抗体に比べて免疫原性が低い。さらに免疫原性を減らすためにマウス型抗体の可変領域あるいは相補性決定領域以外をヒト型化した抗体がつけられた (図 2)。

キメラ型抗 CD4 モノクローナル抗体 cM-T412 は臨床試験で有効性を認めなかった。RA 慢性化に T 細胞自体が重要でないか、T 細胞の機能調節や T 細胞を除去するのに十分な量でなく、残った少数の T 細胞だけで自己免疫応答を起こしてしまう可能性があり、トランス誘導のような機能調節に働く抗体の開発が望まれる。

## CD52 antigen

ヒト型化ラット MAb である CAMPATH-1H (C1H) が少数例の RA 患者に試され、軽度症状改善を認めた。

## CD5 antigen

T 細胞と一部の B 細胞に発現。植物毒素 ricin A を結合したマウス抗 CD5MAb が試されたが、効果を認めない。

## CD7 antigen

活性化 T 細胞で発現が増加する。マウス型およびキメラ型抗体が RA に試されたが、効果をあげていない。

## Interleukin-2 receptor (IL-2R)

IL-2R は活性化された T 細胞表面に発現され、休止期の T 細胞には発現されない。休止期 T 細胞プールを障害することなく活性化された免疫応答のみを抑えるためのターゲットとして有用である。サイクロスポリン A は IL-2 ならびに IL-2R の発現を抑制する。抗 IL-2R 抗体 (たとえば抗 CD25 抗体) や毒素 (diphtheria toxin) と結合した IL-2 分子が試された。抗 IL-2R 抗体は RA 患者 3 例にしか試されていない。IL-2 diphtheria fusion protein (DAB486IL-2) の静脈内投与は中等度の効果を示している。より低分子の DAB389IL-2 も試されている。

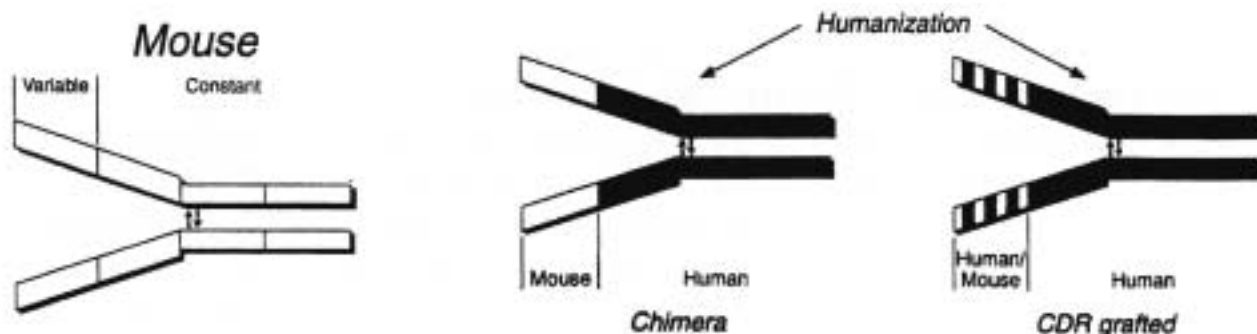


図 2 マウス・キメラ・ヒト型モノクローナル抗体 白:マウス部分 黒:ヒト部分

## ■ MHC/ 抗原 / T 細胞抗原受容体をターゲットとする生物学的製剤 (表 2)

T 細胞抗原受容体 (T cell receptor <TCR>) ペプチドをワクチンとして用いるという考えは、自己抗原に特異的な T 細胞抗原受容体が限られた可変領域の抗原結合部位を有しているという仮説に基づいている。T 細胞クローンの特異性は TCR  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖の可変領域のアミノ酸配列に基づいている。T 細胞ワクチンは自己反応性の T 細胞に免疫学的な tolerance、depletion、suppression あるいは inactivation を誘導する。この方法の最大の弱点は RA 特異的自己反応性 T 細胞の同定ができないことである。RA では、 $V\beta 14$  や  $V\beta 17$  が多く用いられているという報告もあるが、異論も多い。T 細胞の活性化は抗原呈示細胞 (APC) 上の T 細胞を認識する部位のブロックでも抑制できる。class II MHC 分子 (HLA-DR1 や HLA-DR4) が標的となる。RA はしばしば妊娠期間中に緩解するが、産後は増悪する。父親の HLA に対する母親側の免疫応答が妊娠による RA の緩解に重要な役割を演じていると考えられ、特異的な MHC に対する免疫療法に興味もたれている。

表 2 RA に対して用いられた MHC/TCR 相互作用を標的としたアプローチ

アプローチ	標的
TCR peptide vaccine	TCR $\alpha/\beta$
Autologous T cell vaccine	TCR $\alpha/\beta$
Placenta-eluted gamma globulin	MHC
Allogeneic mononuclear cell vaccination	MHC
DR4/DR1 peptide vaccine	MHC

### TCR ペプチドワクチン

$V\beta 3$ 、 $\beta 14$ 、 $\beta 17$  由来の TCR ペプチドの併用療法試験が進行中である。

### 自己 T 細胞ワクチン

in vitro で培養増殖させた自己 T 細胞をワクチンとして用いるものであり、RA 特異的 T 細胞だけを同定するのは不可能だが、選択的に増殖活性が高いだろうという仮定に基づいている。

### MHC アンタゴニスト

胎盤から抽出した HLA-DR 抗原に対する抗体を含んだ  $\gamma$  globulin、同種単球ワクチン、DR4/DR1 ペプチドワクチンの臨床試験がなされ、臨床効果を認めている。DR4/DR1 ペプチドワクチンでは 25% に抗体を認め、さらに高用量の使用や追加免疫が検討されている。

## ■ サイトカインをターゲットにした治療

サイトカインは細胞表面の受容体に結合し様々な生物学的活性をあらわす。RA における各種サイトカインの役割が検討され、中でも IL-1 と TNF- $\alpha$  が炎症・関節破壊に重要であることが明らかとなった (表 3)。炎症性サイトカインの活性を抑える生物学的製剤として、1) 可溶性サイトカイン受容体、2) サイトカイン受容体のアンタゴニスト、3) 抗サイトカイン抗体、4) サイトカインあるいは可溶性サイトカイン受容体とヒトの Fc 部分や polyethylene glycol (PEG) とを組み合わせたサイトカイン融合物質、5) ターゲットとするサイトカインの作用を抑える抑制性のサイトカイン (IL-10 や IL-4 など) がある (表 4)。

表 3 RA 滑膜・滑液中に検出されるサイトカイン

サイトカイン	産生細胞	標的	頻度	炎症・関節破壊への影響
TNF	M	Multiple	+++	+++
IL-1 $\beta$	M	Multiple	+++	+++
IL-6	M, F	Multiple	++	++
IL-8	Multiple	Neutrophils	++	++
IL-10	M, T	T	++	-
IL-12	M	T	+	++
IL-15	F, M	T	+	++
IL-2	T	T	+/-	+
IL-17	T	F	+	++
IFN- $\gamma$	T	Multiple	+	++
TGF- $\beta$	Multiple	T	++	-
GM-CSF	M, T	Multiple	++	++

M: monocyte/macrophage F: fibroblast T: T lymphocytes

表4 サイトカインをターゲットとした生物学的製剤

生物学的製剤	標的
IL-1受容体アンタゴニスト	IL-1
可溶性 IL-1 受容体	IL-1
キメラ化抗TNFモノクローナル抗体	TNF
ヒト化抗TNFモノクローナル抗体	TNF
可溶性TNF受容体融合タンパク	TNF
リコンビナントIFN- $\gamma$	multiple
抗IL-6抗体	multiple
リコンビナントIL-10	multiple
リコンビナントIL-4	multiple

炎症性サイトカインとしてIL-1とTNF- $\alpha$ はオーバーラップする部分が多いが、RAの病態からみると多少異なった生物学的特性を有している。たとえば関節炎のステージによってそれぞれ効果に差があったり、TNF $\alpha$ の抑制は炎症を抑えるのに対し、IL-1の抑制は軟骨破壊の抑制により有効である。IL-1とTNF $\alpha$ の天然型抑制物質がいくつか同定された。すなわちIL-1受容体アンタゴニスト(IL-1Ra)、可溶性IL-1受容体(soluble IL-1receptor <sIL-1R>)、可溶性TNF受容体(soluble TNFa receptors <sTNFR>)である。これらは健常人にも存在するが、RA患者の血清中ならびに炎症局所で増加している。炎症局所ではサイトカインと天然型抑制物質とのアンバランスが起きており、これらの天然型抑制物質のリコンビナント物質を過剰に外から投与してやることにより、バランスを炎症抑制の方向へシフトさせてやることでRAの治療として有望性をおびてきた。

### サイトカインを抑制する生物学的製剤

#### IL-1 受容体アンタゴニスト

IL-1に対する天然の抑制物質であるIL-1RaはIL-1が細胞表面の受容体と結合するのを阻害するがそれ自身はアゴニストとして働かないことにより作用するIL-1の特異的抑制物質である(図3)。

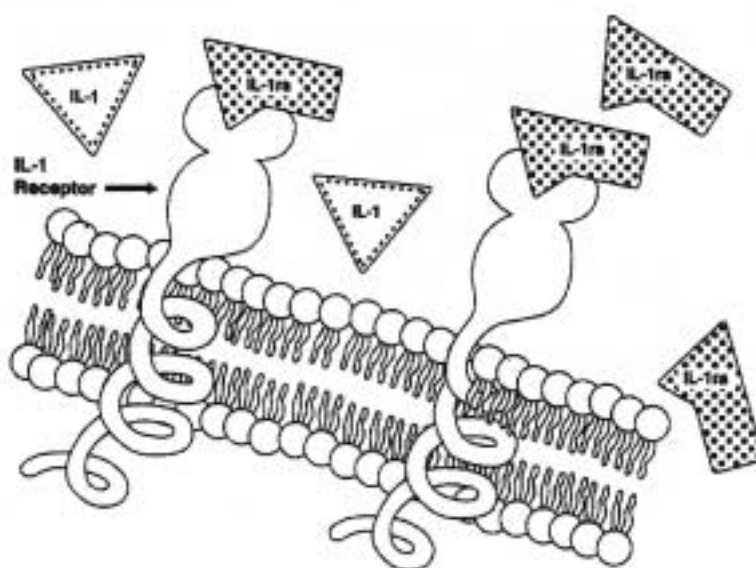


図3 IL-1RaによるIL-1のIL-1受容体への結合抑制

二重盲験試験でリコンビナントIL-1Raを3週間皮下に用量および投与間隔を変えて投与したところ、CRPの低下も含めて臨床症状の改善が認められた。さらに多数例を用いた6ヶ月間の二重盲験試験ではACR臨床評価基準で有意な症状改善を認めている。さらに長期の効果と安全性の評価が必要であり、進行中である。



### 可溶性IL-1受容体

炎症性サイトカインであるIL-1 $\alpha$ とIL-1 $\beta$ は2つの異なった膜型受容体 (type1とtype2) を通じて生物学的活性をあらわす。IL-1Rの細胞膜外部分は切り離され、可溶性IL-1受容体 (sIL-1R) を形成する。sIL-1Rは抗体のように特異的にIL-1と結合しIL-1が細胞表面の受容体と結合するのを妨げる (図4)。最近sIL-1Rのtype1受容体 (sIL-1RI) はIL-1よりもIL-1Raにより結合する一方、sIL-1RのtypeII受容体 (sIL-1RII) はIL-1受容体とより結合することが示唆されている。そのため、rIL-1RIは炎症を悪化させる可能性があり、臨床効果も認められていない。

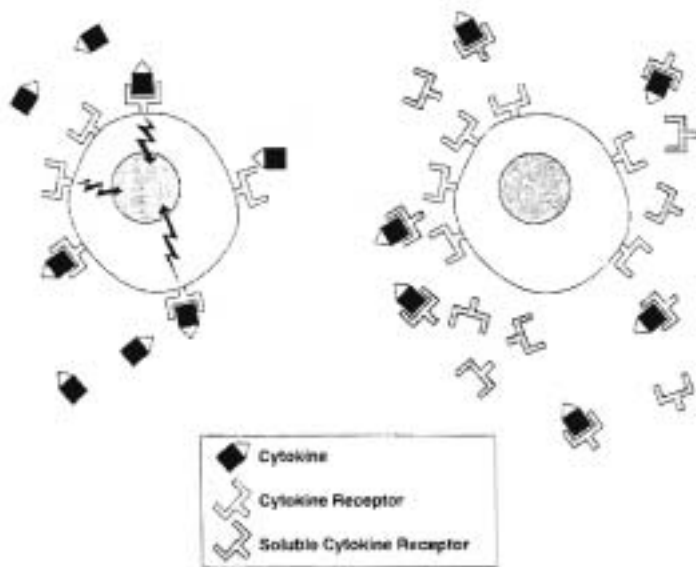
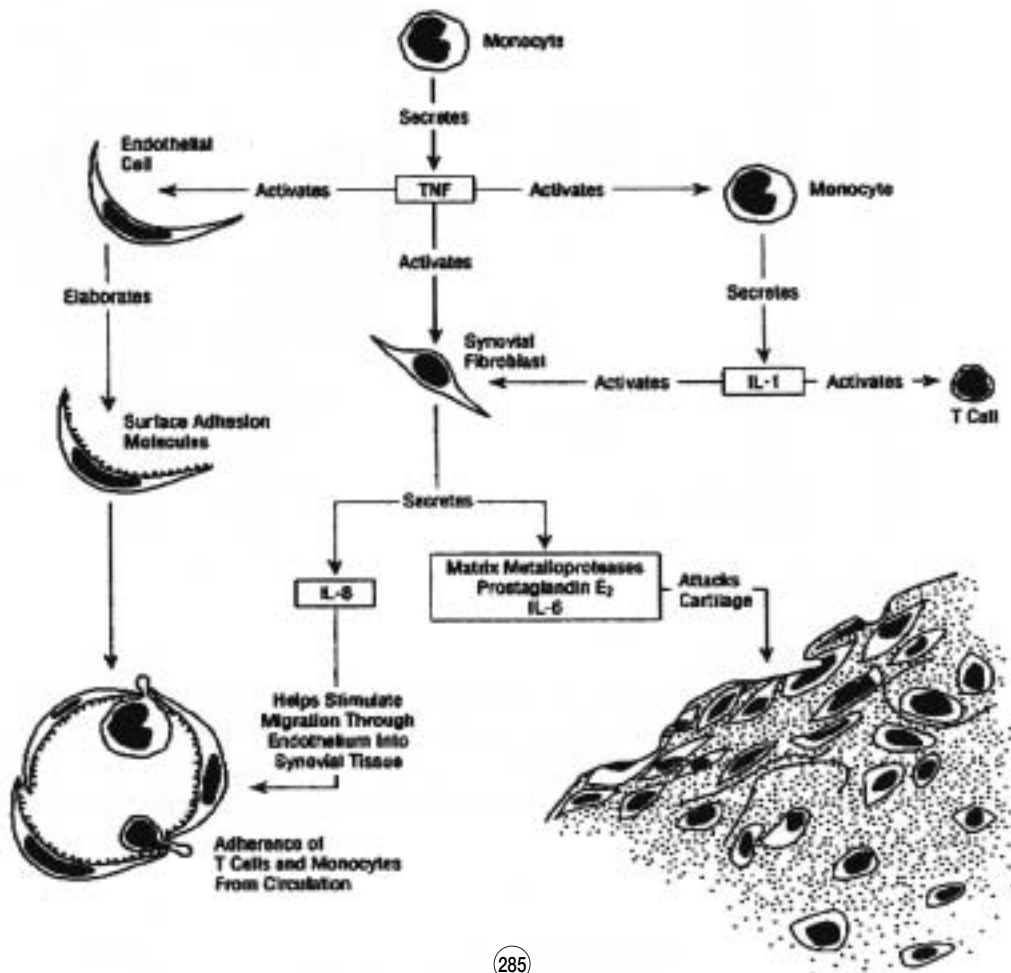


図4 サイトカインは受容体に結合し、細胞を活性化する (左図)。可溶性受容体はサイトカインと結合し、細胞表面の受容体との結合を阻止する (右図)。

### TNF- $\alpha$ をターゲットとする生物学的製剤

RAの病態形成に関与するサイトカインの中でも特にTNF- $\alpha$ はkeyとなるサイトカインである (図5)。



RAの生物製剤治療

TNF- $\alpha$ は、IL-6、IL-8、IL-1などの炎症性サイトカインや、好中球、線維芽細胞、軟骨細胞からのマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の産生亢進、軟骨プロテオグリカンの合成抑制と破壊促進、血管内皮細胞の接着分子の発現誘導と白血球の血管外遊走などをおこす。RAでは活性化マクロファージによって主に産生される。TNFは細胞膜の2つの受容体 (p55、p75) の1つと結合し、生物学的活性を発生する。関節液中では血漿の4~5倍の高濃度で存在する。受容体の細胞外フラグメントは可溶性の形 (可溶性TNF受容体) で存在し、TNFの活性を抑制する作用を持っているが、その半減期は数秒から数分と極めて短い。TNF- $\alpha$ を標的とする2つのアプローチがある (表5)。1つはキメラ型の抗体で、もう1つはsTNF受容体・Fc融合タンパク質である (図6)。

表5 RAで臨床試験がおこなわれているTNFをターゲットとした生物学的製剤

製剤名	組成	開発企業
モノクローナル抗体		
Infliximab; Remicade	Chimeric (mouse/human) MAb	Centocor, USA
CDP571	Humanized murine CDR3 engrafted MAb	Celitech, UK
D2E7	Human MAb	Cambridge Antibody Technology, UK/BASF, Germany
可溶性TNFR:Fc融合タンパク		
Etanercept, Enbrel	soluble p75 TNFR:Fc	Immunex/ American Home Products
Lenercept	soluble p55 TNFR:Fc	Roche, Switzerland

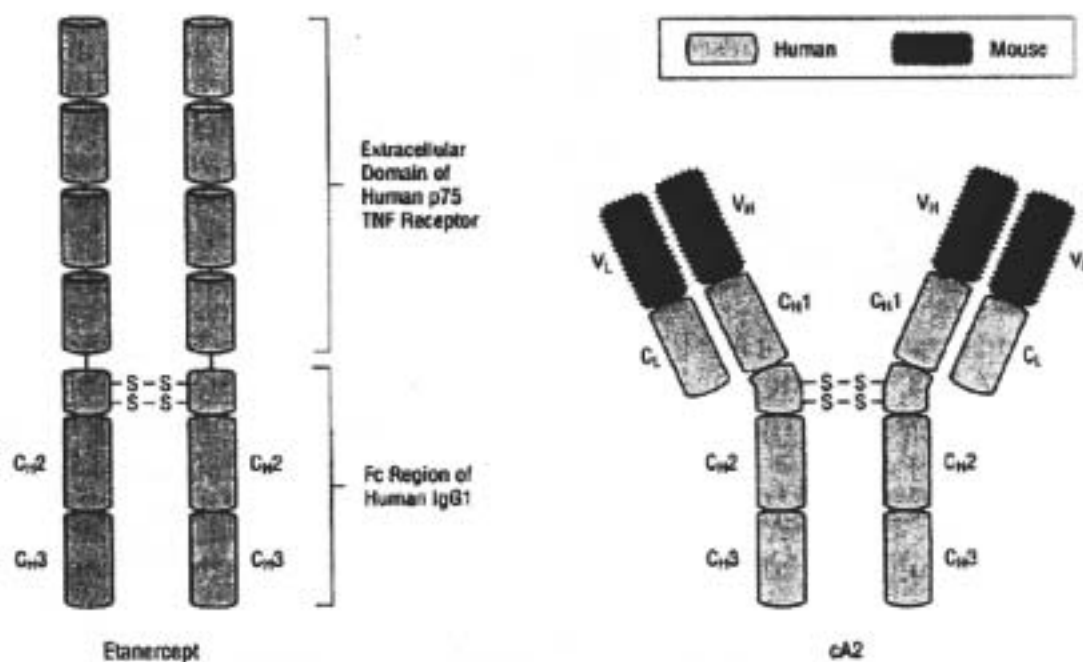


図6 可溶性TNFR:Fc融合タンパクと抗TNF $\alpha$ モノクローナル抗体

## 抗 TNF $\alpha$ モノクローナル抗体

キメラ型の抗 TNF- $\alpha$  抗体 (cA2, infliximab) は、TNF $\alpha$  との結合部位はマウスで、他のグロブリンはヒトの IgG 1 で構成されている。1994 年に単回投与の二重盲検試験の結果が Lancet に報告された。4 週間後の Paulus 20%、50% 改善率による評価では、プラセボと比べ、10mg/kg 群が最も効果が高く、1mg/kg 群にも効果が認められた (図 7a)。Paulus の 50% 改善率でも、10mg/kg 群では 4 週間後に有意な改善が見られた。CRP、ESR の改善も 4 週間持続した (図 7b)。

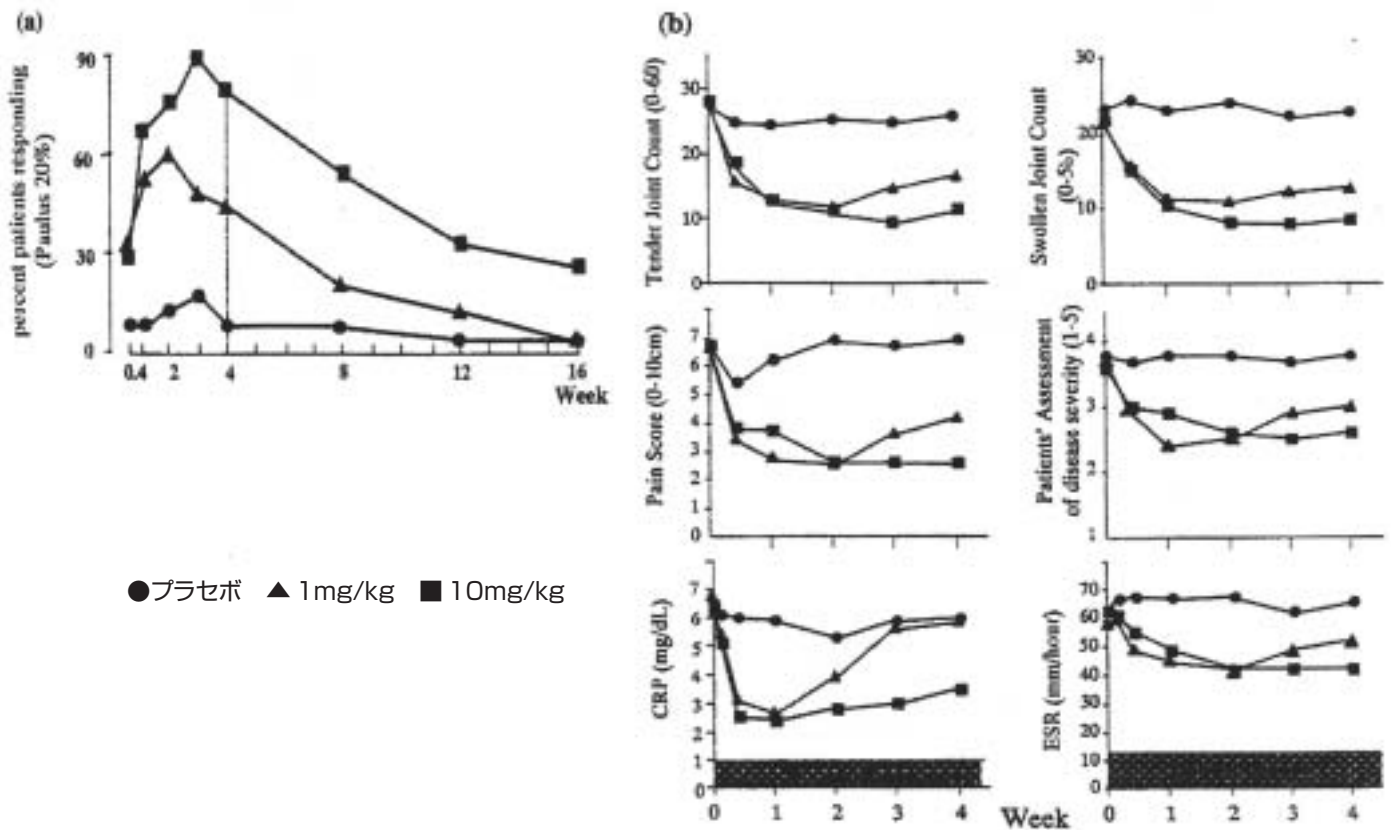


図7 抗 TNF $\alpha$  モノクローナル抗体の臨床効果

連続投与も行われ、いずれも有効性が認められた。60%の患者で抗 cA2 抗体 (HACA) が検出され、長期投与では効果が減弱する可能性が示唆された。我が国では 1998 年、1・3・5mg/kg の 3 投与量で第 II 相試験が行われた。投与数は 0・2・6 週の 3 回で、10 週まで評価され、cA2 の有効性が確認された。

さらにMTXとの併用療法の欧米で行われている。アメリカではMTXは早期RAでも65～70%の患者に第一選択薬として投与されているが、完全寛解率は低く、効果が充分とはいえない。そこで、本邦を併用してより高い効果を期待し、しかもHACAの出現を抑えて長期間の有効性をはかったものである。第Ⅲ相試験として欧米ではATTRACTと呼ばれる大規模試験がおこなわれた。MTX12.5mg/週以上(平均15mg/週)でも活動性が残る患者に対して、cA2を3mg/kgあるいは10mg/kg、4週あるいは8週毎に投与した。30週でのACRコアセット改善率はいずれも有意に高い改善率が認められたが、各群間に有意差はなかった(図8)。この結果、MTXに反応不十分なRAに対する適応症が得られ、用法は、MTXとの併用で、3mg/kgを0・2・6週、以後8週毎に点滴静注するとされた。ATTRACTでは54週時でもACR20%改善率で52%の患者が改善し、ACR70%の改善率でも18%の患者に改善が見られた。54週ではX線所見で関節破壊の進展も抑制されていた。日本では現在MTXの8mg/週以下の投与で活動性が残っているRA患者を対象に、3・10mg/kgの2用量で、二重盲検比較試験と長期試験が開始されている。副作用として、感染症の誘発、過敏反応、自己抗体の出現、全身性エリテマトーデス(SLE)様症状、悪性腫瘍の発生などがあげられる。HACAは効果を減弱させるが、MTXとの併用で発現率が低下する。これら副作用と長期投与による効果の減弱が問題であるが、最近ヒト型抗TNF- $\alpha$ 抗体の治験がヨーロッパで進行しており、今後が期待される。

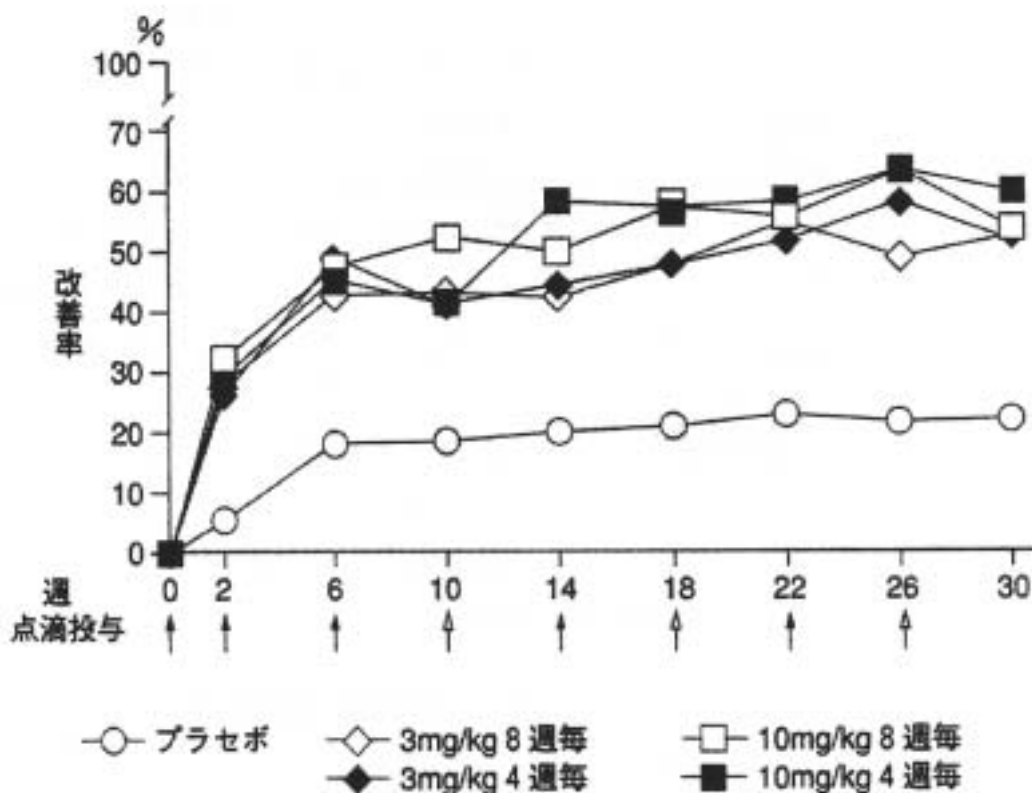


図8 抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体とMTXの併用療法



### 可溶性 TNF 受容体：Fc 融合タンパク

TNF- $\alpha$ とTNF- $\beta$ はp60 (p55) とp80 (75) という2つの膜貫通型受容体の1つと結合し、生物学的活性を発生する。可溶性 TNF 受容体 (sTNFR) は膜貫通型分子の細胞外部分が切り離されてできたものであり、TNF の活性を抑制する作用を持っている。しかし、その半減期は数秒から数分と極めて短いものであり、炎症の場では sTNFR と TNF のバランスは圧倒的に TNF 側に偏っている。そこで外から sTNFR を投与し、炎症の場の sTNFR を増やしてやる方法が考えられた。sTNFR の半減期、結合率を増してやるために、モノマーの sTNFR をヒト IgG1 免疫グロブリンの Fc 部分と結合した遺伝子組換え型タンパクである可溶性 TNF 受容体：Fc 融合タンパク (sTNFR：Fc) がつくられた (図6,9)。現在、sTNFR：Fc p55 と sTNFR:Fc p75 融合タンパクが RA の治療に用いられ、評価されている。第Ⅲ相試験で DMARDs に効果がなかった RA 患者対象として 10mg、25mg の 2 用量で、週 2 回皮下注射をおこない、6ヶ月間の治験が行われた。25mg 群は ACR20%、ACR50% の改善率で、6ヶ月後にプラセボ群と比べ有意な改善が認められた (図10,11)。また、ACR コアセットのすべての項目で効果が見られた (図 12)。

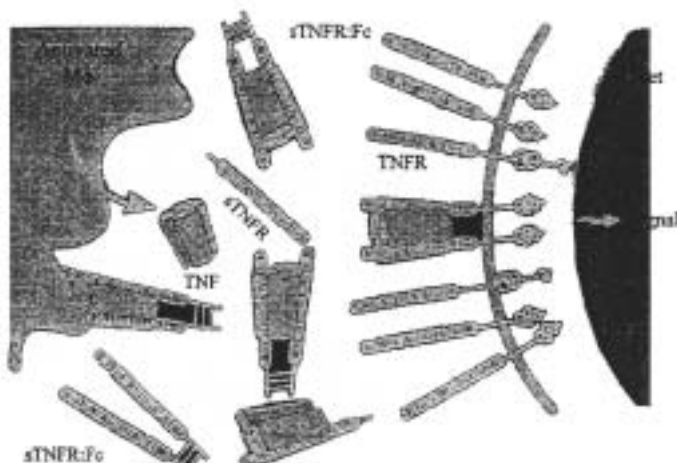


図9 TNF と sTNFR:Fc の結合による標的細胞活性化の阻害

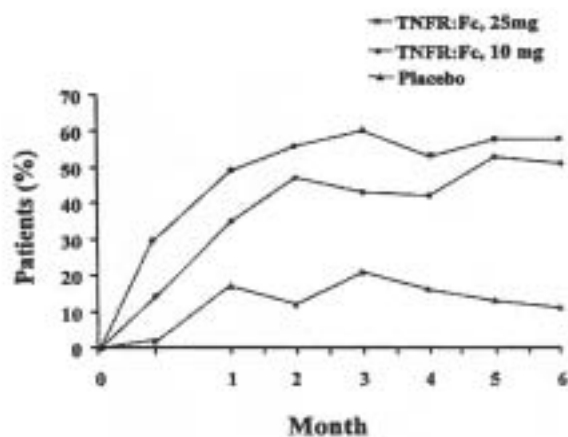


図10 第Ⅲ相試験における ACR20% 改善率

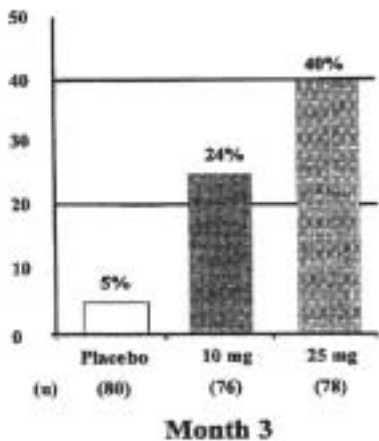


図11 第Ⅲ相試験における ACR50% 改善率

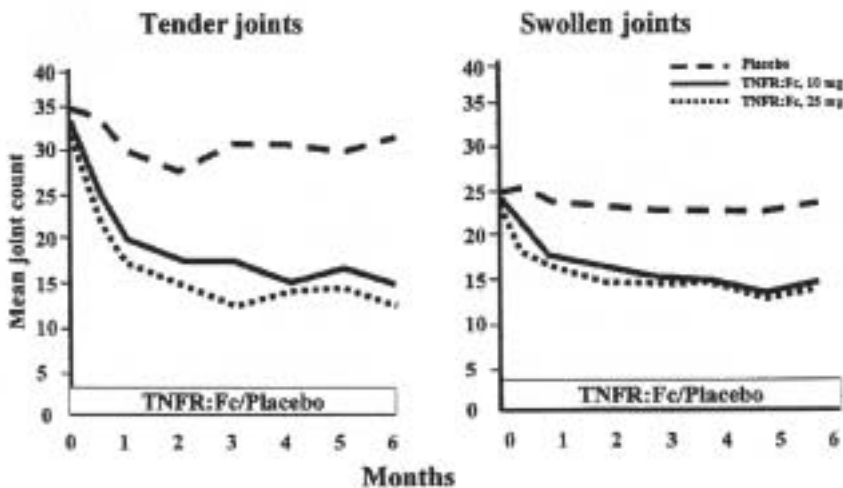


図12 第Ⅲ相試験における疼痛関節数・腫脹関節数の変化

MTXとの併用療法もおこなわれ、MTX（15～25mg/週）の投与にもかかわらず、活動性が残ったRA患者に対して、治験が24週間行われた。結果はACR20%、ACR50%、ACR70%改善率で、有意に本薬併用群が優れていた。最も普通に見られる副作用は、軽度の注射部位の反応である。軽度の紅斑で、平均3日で消退するが、37%と高頻度に見られる。短期間の治験では悪性腫瘍の発生頻度は高くない。重篤な感染症が市販後調査で認められ、モニタリングの必要性が警告された。自己抗体については、抗dsDNA抗体は15%に見られが、中和抗体はほとんど検出されていない。これまでsTNFR:Fcの対象患者は、DMARD無効例と設定されていた。しかし、早期から積極的に本薬を投与し、疾患をコントロールしようとする治験が欧米で行われている。我が国では第I相試験が終了し、bridging studyとして第II相試験が計画されている。

新しいsTNFRとして、sTNFRp55をポリエチレングリコール（PEG）と結合させたPEG-rsTNFR-RIあるいはTNF結合タンパク（TNF-bp）PEG dimerはTNF- $\alpha$ をブロックする能力がmonomer型のTNF-bpに比べて50倍強力である。現在欧米で第I相試験がおこなわれている。

実際臨床上の問題としては、cA2にしてもsTNFR:Fcにしても製造に費用がかかり、医療費が高いことがあげられる。またsTNFR:Fcは週2回の皮下注射が必要で、そのため自己注射の認可が必須である。

### インターフェロン $\gamma$

インターフェロン $\gamma$ はT細胞で産生され、MHCクラスII抗原の発現を増強する。またB細胞の活性化や単球・マクロファージの増殖やサイトカイン産生を抑制する。動物モデルでは関節炎を抑制する結果と逆に悪化させる結果が出されている。リコンビナントのインターフェロン $\gamma$ がRAに試されたが臨床効果はわずかであった。

### 抗IL-6受容体抗体

TNF- $\alpha$ とともにIL-6もRAの病態に関与している。IL-6の作用として、破骨細胞の活性化による骨吸収、急性期反応の誘導によるCRPやフィブリノーゲン高値、血沈の亢進や低アルブミン血症、巨核球分化成熟誘導作用による血小板増多、B細胞の抗体産生による高 $\gamma$ グロブリン血症やリウマトイド因子の出現、T細胞活性化等があげられる。RA関節内には、変形性関節症の患者に比べ、多量のIL-6およびsIL-6受容体が認められている。IL-6は細胞表面に存在するIL-6受容体（IL-6R）や血清中の可溶性IL-6受容体（sIL-6R）と結合し、複合体が細胞表面分子gp130と会合したgp130の二重体が細胞内へシグナルを伝達する。

大阪大学の研究グループにより、IL-6の機能を阻害するために、ヒト型化抗IL-6受容体抗体が作成された。DMARDs抵抗性の難治性RA患者を対象に、段階的に増量後、50mgの週2回もしくは100mgの週1回抗体投与を行ったところ、CRPは抗体50mg投与直後から速やかに低下した。第8週目にはリウマトイド因子が約半数の症例で低下した。圧痛関節液や腫脹関節数も第8週目には半分以下に改善した。その後、1999年9月からRA患者を対象とした第I/II相試験が開始された。結果は極めて有効で投与後6週目ACR20でほぼ60%、ACR50も60%、ACR70でも20%を認めたという。

### IL-4とIL-10

抑制性のサイトカインであるIL-4とIL-10は炎症性サイトカインであるIL-1やTNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8の機能を抑制したり、MMPの産生抑制やIL-1RaやsTNFLRのような天然型の抑制物質の産生を亢進することにより、RAの治療薬となる可能性がある。臨床試験が進行中である。

## ■ ペプチド療法

MHC class II分子 / 疾患特異的抗原 / TCRの3分子複合体の相互作用を阻害することによる治療の試みで、抗原ペプチド、あるいはそのアナログを投与する。特に抗原ペプチドの経口投与による自己免疫応答の抑制の誘導は『経口トレランス』として一時注目された。トレランスのメカニズムとして、clonal anergy、clonal deletion、あるいは関節炎局所でのIL-4、IL-10、TGF- $\beta$ のような抑制性のサイトカイン産生の誘導などが考えられている。RAに関しては、自己抗原候補であるII型コラーゲンの経口投与が、米国、ドイツ、日本の一部でおこなれたが、有効性はわずかであった。今後の展望として、responderの選択、II型コラーゲン上の関節炎惹起あるいは抑制に関与するエピトープの選択的投与、あるいはトレランス誘導にもっと有効な抗原ペプチドやアナログペプチドの同定と投与法の開発などが考えられる。

## ■ 接着因子

血管内皮細胞上の接着因子と循環血中の白血球やリンパ球上のリガンドの発現は血管内から細胞が炎症部位に引きつけられ浸潤していくのに大きな役割を果たしている。抗CD18モノクローナル抗体と抗ICAM-1 (CD54)モノクローナル抗体によりウサギの抗原誘発関節炎が抑制された。

### 抗接着因子抗体

臨床では32例のRA患者にマウスの抗ICAM-1モノクローナル抗体が用いられ、高用量使用した患者の約半数で症状の改善を認めている。マウス抗体に対するヒト抗体が生じ、副作用が生じるため、キメラ型やヒト型の抗体、他の抗接着因子療法 (anti-sense oligonucleotides や可溶性リガンド) を用いた臨床試験が望まれる。

## ■ 遺伝子治療

RAにおける遺伝子治療の目的は罹患関節滑膜組織における抗炎症性分子の発現を増加させることである。候補分子には、IL-1Ra、sTNFR、IL-10、IL-4、sIL-1Rのようなサイトカインのアンタゴニストがある。遺伝子の投与経路として、全身投与と局所投与がある (図13)。また、患者の細胞を体外に取り出して、体外で遺伝子導入をおこなって体内にもどす *ex vivo* 遺伝子導入法と、ベクターなどを用いて患者体内に遺伝子を直接導入する *in vivo* 遺伝子導入法がある (図14)。現在、アメリカとドイツで進行中の臨床試験では、あらかじめ患者から取り出した滑膜細胞に *ex vivo* でIL-1Ra遺伝子を組み込んだレトロウイルスを感染させ、IL-1Ra遺伝子を導入し、患者の関節局所に滑膜細胞を移入する方法が用いられている。

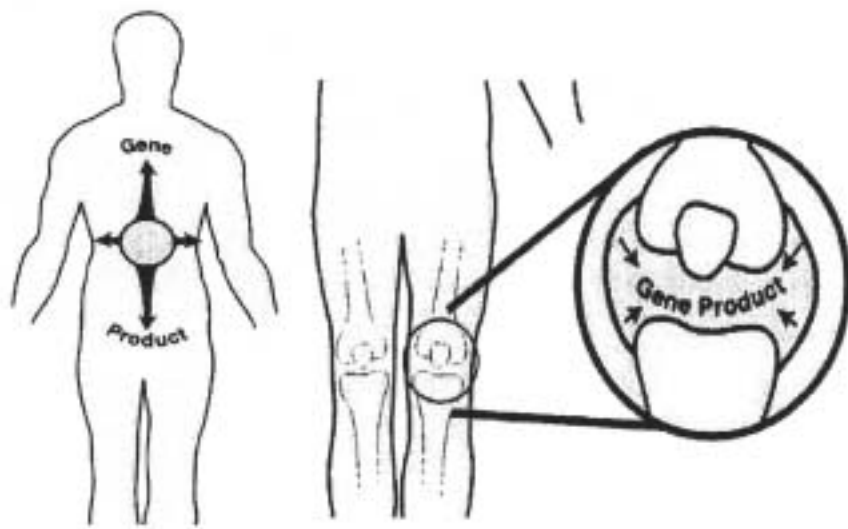


図14 遺伝子の全身投与と局所投与

## 他の有望な生物学的製剤

### 細胞を標的とするもの

活性化されたT細胞やマクロファージ、B細胞に発現するgp39 (ligand: CD40) に対する抗gp39抗体はコラーゲン関節炎を抑制し、トレランスを誘導する。抗原とTCRの結合によるシグナル伝達の際、T細胞の活性化にはセカンドシグナルとして抗原呈示細胞上のB7分子とT細胞上のCD28あるいはCTLA-4の相互作用が必要である。マウスにおいてCTLA-4の細胞外部分とマウスIgG2aのFc部分からなる融合タンパク (MuCTLA4Ig) を投与するとT細胞の活性化が抑制される。CTLA-4Igはコラーゲン関節炎を抑制するが、RAには試されていない。

### MMP抑制剤

*In vitro* あるいは動物モデルで、レチノイドのようなTMPや、MMPを抑制する合成ペプチドが用いられている。テトラサイクリンのような抗生物質もMMPの抑制剤であり、臨床試験が進行中である。

### アポトーシスの誘導

滑膜細胞のアポトーシスを増加・誘導する方法。細胞表面受容体であるFas (CD95) 分子を抗Fasモノクローナル抗体やFasリガンドでcross-linkしてやるとアポトーシスが生じる。ヒトのHTLV-Itaxトランスジェニックマウスの関節内に投与すると関節炎の改善が認められている。

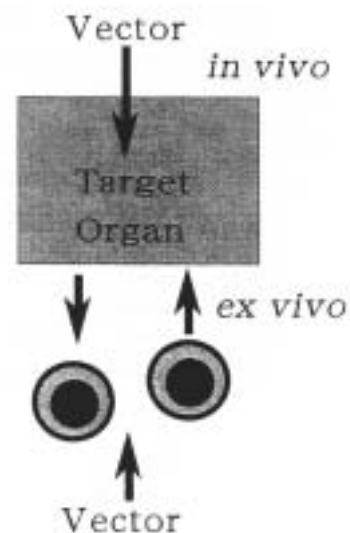


図15 in vivo/ex vivo 遺伝子投与方法

## 【文献】

- 1) Moreland L. W., et al : Biologic agents for treating rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 40 : 397-409, 1997.
- 2) LoBuglio A. F., et al : Mouse/human chimeric monoclonal antibody in man: kinetics and immune response. *Proc Natl AcadSci USA*86 : 4220-4224, 1989.
- 3) Nelson J.L., et al: Maternal-fetal disparity in HLAclass II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 329 : 466-471,1993.
- 4) Moreland L. W., et al : Interleukin-2 diphtheria fusion protein (DAB4861L-2) in refractory rheumatoid arthritis : a double-blind placebo-controlled trial with open-label extension. *Arthritis Rheum* 38 : 1177-1186, 1995.
- 5) Moreland L. W., et al : Vb17 I-cell receptor peptide vaccine in rheumatoid arthritis : results of phase I dose escalation study. *J Rheumatol* 23 : 1353-1362, 1996.
- 6) Ulfgren A.K., et al : Interindividual and intra-articular variation of proinflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis : potential implications of treatment *Annals of Rheumatic Diseases* 59 : 439-447, 2000.
- 7) Maini R. N., and Taylor P. C : Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med*51 : 207-229, 2000.
- 8) Maini, R. N., et al : Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factoralpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid Arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomized phase III trial. *Lancet* 4 (354) : 1932-1939, 1999.
- 9) Moreland L. W., et al : Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (P75) -Fc fusion protein. *N Eng J Med* 337 : 141-147, 1997.
- 10) Moreland L. W., et al : Inhibitors of tumor necrosis factor for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 26 (suppl 57) : 7-15, 1999.
- 11) Moreland L. W., et al : Etanercept therapy in rheumatoid arthritis A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 130 : 478-486, 1999.
- 12) Weinblatt M. E., et al : A trial of etanercept, a recombinant human tumor necrosis factor : Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 3340 : 253-259, 1999.
- 13) Yoshizaki K., et al : Therapy of rheumatoid arthritis by blocking IL-6 signal transduction with a humanized anti-IL-6 receptor antibody. *Springer Seminars in Immunology* 20 (1-2) : 247-259. Springer, Geneve, 1998.
- 14) Trentham D. E., et al : Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science* 261 : 1727-1730, 1993.
- 15) Evans C. H., et al : Gene therapy for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 42 : 1-16, 1999.