



平成 24 年 11 月 29 日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

## 関節リウマチの発症と治療効果にかかわるタンパク質分子を発見

### ポイント

1. 関節リウマチは、免疫の異常により関節が炎症を起こし、軟骨や骨が破壊される自己免疫疾患。日本には約 70 万人の患者がいるが、根本的な原因は未だ不明。
2. 炎症の悪化には、炎症性サイトカイン(TNF  $\alpha$  や IL-6)<sup>(注1)</sup>という蛋白質の過剰な分泌が関与している。炎症性サイトカインを制御する製剤が治療に有効だが、無効例も存在する。
3. TNF  $\alpha$  が誘導する蛋白 TIARP の働きを抑えたマウスを作製したところ、関節炎を自然発症すると同時に、IL-6 が過剰に産生された。TNF 拮抗剤の投与では治療効果が認められなかった(抵抗性を示した)。
4. TNF が誘導する蛋白 TIARP 分子発現が低い関節リウマチ患者群では、TNF 拮抗剤に対して抵抗性を示す傾向がある。
5. 以上から、TIARP は関節リウマチの病態を制御し、治療効果の判定に有用な可能性のある分子である。今後、革新的な関節リウマチ治療法開発に期待がもてる。

国立大学法人筑波大学【学長 山田信博】(以下「筑波大学」という)医学医療系【系長 吉川裕之】松本 功 准教授、井上明日香助手、住田孝之教授らの研究グループは、関節リウマチの発症と治療効果にかかわるタンパク質分子として TIARP/TNFAIP9(以下 TIARP と略)を同定しました。

今回本研究グループは、TIARP 分子が、関節リウマチの原因である炎症を抑制することを明らかにしました。この作用は、TNF  $\alpha$  存在下での IL-6 産生を抑え、炎症細胞にアポトーシスを起こしやすくすることによるものです。また、TIARP の働きを人為的に抑えたマウスでは関節炎が発症し、主に IL-6 が過剰産生されることで病態が悪化していることが判明しました。本研究グループは、この TIARP 分子がヒト関節リウマチでも治療効果判定に有効な分子であることをすでに解明しており、これらの結果は革新的な関節リウマチ治療開発や、薬剤の治療反応性予測につ

ながるものとして期待されます。

本研究は、国際的に権威あるリウマチの専門誌 *Arthritis and Rheumatism* の 12 月号オンライン版で公開されました。

### <研究の背景と経緯>

関節リウマチは発症頻度がとても高い自己免疫疾患であり、日本にはおよそ 70 万人の患者がいます。その治療については、腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )やインターロイキン-6(IL-6)などの炎症性サイトカインを制御する生物学的製剤の有効性が実証されたことで、体系が大きく変わりつつあります。しかし、劇的な効果が見られる患者群がいる一方で無効例も存在しており、病因については未だに不明な点が多いというのが現状です。

これまで研究代表者らは、ヒトの関節リウマチの病態に近い自然発症関節炎モデルマウス(K/BxN)を用いて、1999年にはこのマウスの自己抗体の対応抗原がユビキタスな解糖系酵素 Glucose-6-phosphate isomerase (GPI)であること、2002年には、この分子が関節軟骨表面に遍在することにより関節局所での免疫複合体活性化が起きることを証明してきました。

さらに 2008年には、GPI 免疫によって誘発されるもう1つの関節炎モデルを独自に作成し、解析を行ってきました(GPI 誘導関節炎)。このモデルは、炎症性サイトカインの関与の仕方や生物学的製剤の有効性パターンが関節リウマチに近似しており、関節リウマチの病態及び治療法研究に有効です。

### <研究内容と成果>

本研究グループは、関節炎モデルマウスを用いて、TNF $\alpha$ が誘導する新規分子 TIARP/TNFAIP9(以下 TIARP)を同定しました。そして TIARP 欠損マウスを用いて、関節炎における病因的意義の解析を進めたところ、このマウスでは 1 年以内に80%が関節炎を自然発症し、脾臓中のマクロファージの増加及び血清中の IL-6 の濃度上昇が認められました。さらには、TIARP 欠損マウスのマクロファージ<sup>(注2)</sup>では、TNF $\alpha$ で刺激すると IL-6 産生が増強し、細胞内では転写調節因子 NF $\kappa$ B や STAT3 の異常活性化が認められました。このマウスにコラーゲン誘導関節炎を誘発したところ症状の顕著な悪化が認められ、TNF の産生を抑える拮抗薬の投与では治療効果が認められませんでした。IL-6 拮抗薬の投与では関節炎の症状が顕著に軽減しました。

また、ヒトの TIARP にあたる STEAP4 を対象に研究を進めたところ、関節リウマチ患者の末梢血及び滑膜にも STEAP4 分子の存在が確認されました。関節リウマチ患者の末梢血では、マクロファージなどの単核球の細胞で STEAP4 が強く発現していま

した。末梢血における STEAP4 の発現は、TNF 阻害剤によって減少しただけでなく、その減少は治療効果の有効性が高い群で顕著でした。また、STEAP4 の発現が特に低い患者群では、TNF 拮抗剤に対する抵抗性が認められる傾向がありました。このことから、ヒトでも STEAP4 分子が生物学的製剤の治療効果に関与している可能性が示されました。

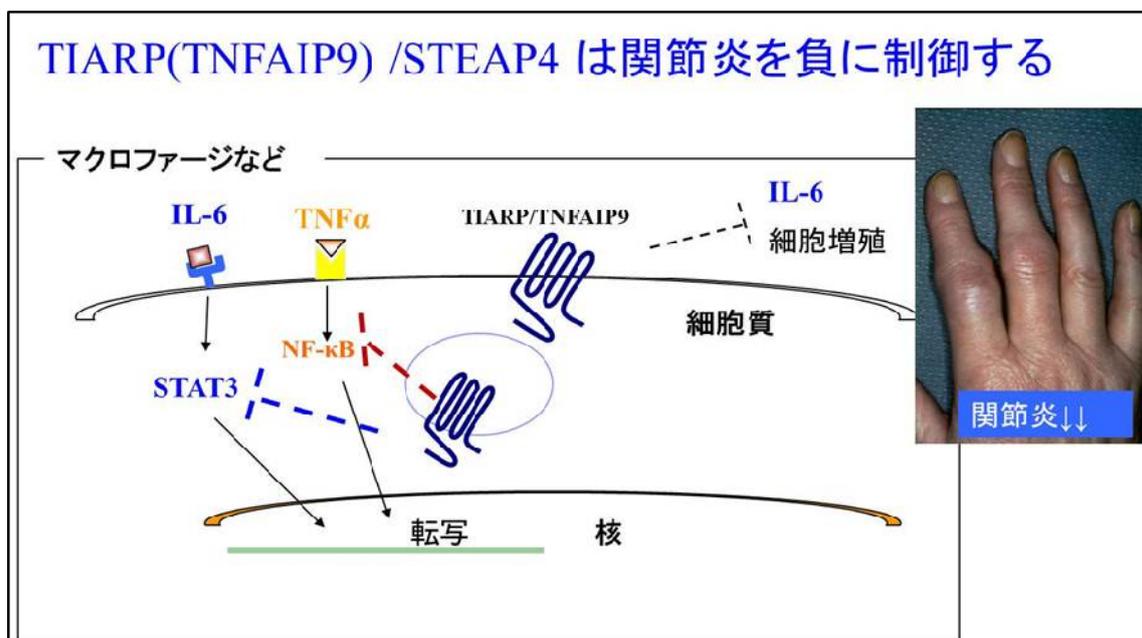
以上の結果から、TIARP/STEAP4 は炎症性サイトカインである TNF $\alpha$  や IL-6 の刺激を低減する分子と考えられ、関節リウマチ治療の新規治療ターゲットとなり得ると同時に、生物学的製剤治療の有効性を推察する生物指標となり得ると考えられます。

### <今後の展開>

関節リウマチは患者数の多く、痛みを伴うつらい疾患であることから、病態に則した新規治療法の開発が期待されています。本研究はその病因の一端を解明するものです。特に、TNF $\alpha$  と IL-6 相互の制御メカニズムに関する新知見が得られたことで、治療効果の予測につながることを期待できます。

今後は、症状緩和をもたらさうる TIARP/TNFAIP9 を誘導する物質の探索が望まれます。さらには、関節リウマチ患者群における生物学的製剤反応性とSTEAP4分子発現の解析をさらに進める中で、特にマクロファージについての検討を進めます。

### <参考図>



TIARP/STEAP4 が、炎症性サイトカインである TNF $\alpha$  や IL-6 の下流分子シグナルを制御し、炎症を負に抑える。

### <用語の解説>

#### 注1) サイトカイン、TNF $\alpha$ 、IL-6

サイトカインは細胞間の情報伝達で重要な役目を担うタンパク質分子の総称。TNF  $\alpha$ 、IL-6 などの炎症性サイトカインが過剰に分泌されると炎症が悪化する。TNF は腫瘍細胞を壊死させる作用のあるサイトカインで、TNF  $\alpha$  (ティーエヌエフ・アルファ: 腫瘍壊死因子)はマクロファージにより産生される。単に TNF というときは通常は TNF  $\alpha$ を指す。IL-6(インターロイキン・シックス)は造血や免疫などで重要な働きをするサイトカインで、T 細胞(リンパ球の 1 種)やマクロファージにより産生される。

#### 注2) マクロファージ

白血球の 1 種で、免疫システムで重要な働きをする。

### <論文タイトル>

**Murine tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced adipose-related protein (tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced protein 9) deficiency leads to arthritis via interleukin-6 overproduction with enhanced NF- $\kappa$ B, STAT3 signaling and dysregulated apoptosis of macrophages**

マウスの腫瘍壊死因子が誘導する TIARP (TNFAIP9)蛋白欠損は IL-6 過剰産生、マクロファージの NF $\kappa$ B,STAT3 の過剰応答及びアポトーシス不全により関節炎を発症する

著者: Asuka Inoue, Isao Matsumoto, Yoko Tanaka, Naoto Umeda, Yuki Tanaka, Masahiko Mihara, Satoru Takahashi, Takayuki Sumida

### <発表者>

松本 功

筑波大学医学医療系内科

膠原病・リウマチ・アレルギー 准教授