

200729008B

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

関節リウマチ及び線維筋痛症の寛解導入を目的とした
新規医薬品の導入・開発及び評価に関する包括的研究

総合研究報告書

主任研究者 西岡 久寿樹

平成20年3月

目 次

I. 総合研究報告書 西岡久寿樹 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター	1
II. 平成17年度研究報告書	12
III. 平成18年度研究報告書	61
IV. 平成19年度研究報告書	111

関節リウマチ及び線維筋痛症の寛解導入を目的とした新規医薬品の導入・開発及び評価に関する包括的研究

主任研究者 西岡 久寿樹 聖マリアンナ医科大学教授 難病治療研究センター長

研究要旨

関節リウマチ及び線維筋痛症の実態調査及び診断・治療の指針の確立という2つの研究プロジェクトより構成されており、それぞれの分科会を構成して今年度の研究を展開した。

これまで、当研究班で行っている研究成果に基づき「リウマチ重症化・進展及び予防及び線維筋痛症患者の実態調査」を主目的として以下の研究を行った。

- ① 増殖細胞アポトーシス導入剤等について、海外で臨床応用への推進。
- ② 関節リウマチの発症及び重症化に関する種々の酵素や阻害剤の機序と制御を解明し、カテプシンKなどの酵素阻害剤が臨床応用に入ろうとしている。
- ③ 重症化予防のための骨・軟骨破壊に関与する制御分子とその機能の解明が明らかにされた。
- ④ 線維筋痛症の実態及び有病率が疫学研究を通じて明らかにされて来た。また、これまで全く病因が不明であった本症において、動物モデルを通じた研究から中脳、下垂体における下行性疼痛制御経路に異常があるのが判明した。さらに抗てんかん剤として開発されたガバペンチンの有効性を確立した。

分担研究者 (平成17年度)		馬場 久志	合研究センター 参天製薬株式会社
岩倉洋一郎	東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター	行岡 正雄	医療法人行岡医学研究会 行岡病院
高柳 広	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子細胞機能学	(平成18年度)	
妻木 範行	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学	岩倉洋一郎	東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター
田中 栄	東京大学大学院医学系研究科 感覚・運動機能医学	高柳 広	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子細胞機能学
千葉 一裕	慶応義塾大学医学部 整形外科	妻木 範行	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学
中島 利博	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター	田中 栄	東京大学大学院医学系研究科 感覚・運動機能医学
吉田 勝美	聖マリアンナ医科大学予防医学	千葉 一裕	慶応義塾大学医学部 整形外科
川合 眞一	東邦大学大森病院 膠原病科	中島 利博	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
木村 友厚	富山医科薬科大学 整形外科学	吉田 勝美	聖マリアンナ医科大学予防医学
植田 弘師	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科薬学系分子薬理学分野	川合 眞一	東邦大学大森病院 膠原病科
浦野 房三	長野県厚生連篠ノ井病院リウマチ膠原病センター	木村 友厚	富山大学医学部 整形外科学
福田 国彦	東京慈恵会医科大学放射線医学	植田 弘師	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科薬学系分子薬理学分野
松本美富士	藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科	浦野 房三	長野県厚生連篠ノ井病院リウマチ膠原病センター
土井 永史	東京大学病院 精神神経科	松本美富士	藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科
研究協力者		行岡 正雄	医療法人行岡医学研究会 行岡病院
磯村 達也	株式会社クリニカル・スタディ・サポート	横田 俊平	横浜市立大学 小児科学
大竹 秀彦	株式会社MPO	長田 賢一	聖マリアンナ医科大学神経精神科
鈴木 利一	田辺製薬株式会社	研究協力者	
清野 研一郎	理化学研究所免疫アレルギー科学総	大竹 秀彦	(MPO株式会社 代表取締役社長)
		磯村 達也	(有限会社クリニカルスタディサポート)

代表取締役)

- 馬場 久志 (参天製薬株式会社医薬事業部 抗リウマチ薬シニアプロダクトマネージャー)
- 鈴木 利一 (田辺製薬株式会社信頼性保証本部安全性情報センター 所長)
- 永田 良一 (株式会社新日本科学 代表取締役社長)
- 松原 司 (松原メイフラワー病院 院長)
- 福田 国彦 (東京慈恵会医科大学 放射線科 教授)
- 土井 永史 (東京大学医学部附属病院精神神経科 講師)
- 山口 慶一郎 (財団法人厚生会仙台厚生病院 放射線科 主任部長)

(平成19年度)

- 岩倉洋一郎 東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター
- 高柳 広 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子細胞機能学
- 妻木 範行 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学
- 田中 栄 東京大学大学院医学系研究科 感覚・運動機能医学
- 千葉 一裕 慶応義塾大学医学部 整形外科
- 中島 利博 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
- 吉田 勝美 聖マリアンナ医科大学予防医学
- 川合 眞一 東邦大学大森病院 膠原病科
- 木村 友厚 富山大学医学部 整形外科学
- 植田 弘師 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科薬学系分子薬理学分野
- 浦野 房三 長野県厚生連篠ノ井病院リウマチ膠原病センター
- 松本美富士 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム 内科
- 行岡 正雄 医療法人行岡医学研究会 行岡病院
- 横田 俊平 横浜市立大学 小児科学
- 長田 賢一 聖マリアンナ医科大学神経精神科

研究協力者

- 大竹 秀彦 (MPO 株式会社 代表取締役社長)
- 磯村 達也 (有限会社クリニカルスタディサポート 代表取締役)
- 馬場 久志 (参天製薬株式会社医薬事業部 抗リウマチ薬シニアプロダクトマネージャー)
- 鈴木 利一 (田辺製薬株式会社信頼性保証本部安全性情報センター 所長)
- 永田 良一 (株式会社新日本科学 代表取締役社長)
- 松原 司 (松原メイフラワー病院 院長)
- 福田 国彦 (東京慈恵会医科大学 放射線科 教授)
- 土井 永史 (東京大学医学部附属病院精神神経科 講師)
- 山口 慶一郎 (財団法人厚生会仙台厚生病院 放射線科 主任部長)

A. 研究目的

関節リウマチに対する最近の新規治療剤の開発とその臨床応用は、リウマチ重症化予防の最も大きな軸となっている、特に発症後2～3年以内の早期関節リウマチにおいては、完全寛解は実現可能な到達目標となっている。

そこで我々が、これまでの先端医療の研究班で検討を重ねてきた実績に基づき、関節リウマチプロジェクトでは、

- ①滑膜増殖細胞の完全抑制。
- ②軟骨・骨破壊の予防とその制御。
- ③抗リウマチ剤のマクロ経済学的評価。
- ④抗リウマチの再評価も視野に入れた臨床研究の推進。

一方、線維筋痛症のプロジェクトでは、本邦では全くデータがなかった線維筋痛症患者の有病率、疾病負担などの調査を行うこと、病因の解明、治療ネットワークの作成に主眼点を置いた。

B. 研究方法

- ①関節リウマチの病因及び重症化に係わるFas分子、N-FAT1、新規分子、骨・関節破壊に関与する分子の機構を遺伝子改変マウス等を用いて検討した。
- ②骨破壊制御の標的タンパクとして明らかにされたN-FAT1解明を通じて抗リウマチ剤の薬効評価を検討した。
- ③新規抗リウマチ剤と既存薬剤の使用に関する臨床薬理学的評価、インフリキシマブとメソトレキサートの用量試験を通じて行う、すなわち、新規生物学的製剤の最適パートナーとなるDMARDsの選択プログラムの検討を行った。
- ④線維筋痛症を対象とした「痛み」の分子レベルでの機序の解明。
- ⑤線維筋痛症の疫学調査、重症度をもとにしたQ.O.L.評価。リウマチ、うつ病などの評価基準を用いて行った。

関節リウマチ及び線維筋痛症の寛解導入を目的とした新規医薬品の導入・開発及び評価に関する包括的研究のプロジェクトと研究概要と主な研究班員		
	関節リウマチ	線維筋痛症
A. 基礎研究 (病因・病態・疫学)	妻木・田中・吉田・千葉・西岡	松本・福田・浦野・西岡
B. 萌芽的研究 (シーズ)	中島・高柳・木村・岩倉・西岡	植田・横田・西岡
C. 臨床研究	高柳・川合・中島・西岡	土井・行岡・長田・西岡
D. 製造販売後調査研究 治療評価・統計	川合・吉田・西岡	松本・土井・西岡

C. 研究結果

本研究班3年間線維筋痛症を除いてはほぼ目標とする研究を終え、ARG098などの新規抗リウマチ剤の臨床試験を開始したことなどの意義は大きい。

- ①アポトーシス導入剤の臨床開発に関して実用化の目

処がついてきた。

②炎症骨破壊の予防・治療の標的細胞としてTh17細胞が明らかにされた。

③関節リウマチ病巣における活性化滑膜細胞のアポトーシス誘導剤であるARG098の臨床治験が開始された。

④エタネルセプト、インフリキシマブの生物学的製剤と併用する抗リウマチ作用を有する低分子化合物の最適パートナー選択プログラムの研究が行われた。

⑤治療評価としてマクロ的視点より医療経済効果が検討された効用比単価をもとに新規薬剤の導入効果が明らかにされた。

⑥線維筋痛症疾患の疫学調査が日本全体で人口の1.66%、推定200万人の患者がいることが明らかにされた。

⑦患者を受け入れる全国的なケアネットワークの構築が財団法人日本リウマチ財団登録医の協力を得てほぼ完成した。

D. 結論

①これまで萌芽的研究で明らかにされた新規分子が画期的な抗リウマチ剤、特にARG-098として臨床開発の目途がついてきた。

②インフリキシマブとエタネルセプトの臨床研究が進み、本邦における適正使用のために、低用量のメソトレキサートの併用に関する有用性が明らかにされた。

③骨・関節疾患のQ. O. L. に及ぼす影響の疾病負担が解明され、医療経済に与える影響が検討された。

④線維筋痛症の疫学研究及び実態調査の研究が進展した。

⑤実態調査では患者受け入れのための医療機関のネットワーク化が進んでいる。また、ガイドラインの作成が進んでいる。

⑥本症の疼痛誘導物質と考えられる物質が同定され、下行性疼痛抑制経路の制御に関与していることが明らかにされた。一方、プレガバリンに対する臨床評価の検討が展開されている。

E. 健康危惧情報

特になし

F. 研究発表

1. 1. 学会発表
別紙参照

2. 論文発表
別紙参照

G. 知的財産権の出願・登録状況

本研究班では特になし

**厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
関節リウマチ及び線維筋痛症の寛解導入を目的とした
新規医薬品の導入・開発及び評価に関する包括的研究**

班長： 西岡久寿樹	◆ 関節リウマチ分科会 ◆
	岩倉 洋一郎 (東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター) 中島 利博 (聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター) 高柳 広 (東京医科歯科大学大学院・歯学総合研究科分子細胞機能学) 田中 栄 (東京大学整形外科) 吉田 勝美 (聖マリアンナ医科大学予防医学) 川合 眞一 (東邦大学医学部大森病院膠原病科) 妻木 範行 (大阪大学大学院・医学系研究科器管制御外科学) 千葉 一裕 (慶応大学整形外科) 木村 友厚 (富山大学整形外科)
	◆ 線維筋痛症分科会 ◆
	松本 美富士 (藤田保健衛生大学七葉サナトリウム内科) 植田 弘師 (長崎大学医学部薬学系分子薬理学分野) 浦野 房三 (長野県厚生連篠ノ井病院 リウマチ膠原病センター・リウマチ科) 行岡 正雄 (医療法人行岡医学研究会 行岡病院) 長田 賢一 (聖マリアンナ医科大学神経精神科学) 横田 俊平 (横浜市立大学小児科学)

研究の目的と達成度

効率的な基礎研究と臨床研究のサーキット構築

1. 疫学、疾病負担: Quality-adjusted life-yearsに基づく市場調査 (達成度100%)
2. 基礎研究: RAの滑膜細胞と炎症性骨破壊の標的分子の解明 (達成度90%)
3. 開発研究: 候補薬剤(ARG098)の日欧同時治験開始 (達成度90%)

4. 線維筋痛症の疫学・病態調査 (達成度90%)
5. 「痛み」の分子機構の解明 (達成度50%)
6. 治療薬の臨床研究 (達成度50%)

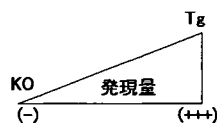
班員(協力者)の役割分担

	関節リウマチ	線維筋痛症
A: 基礎研究 (病因・病態・疫学・市場調査)	高柳・中島・妻木・田中・吉田・千葉・岩倉 (病因・病態の解明)	松本・植田・浦野 (疫学・病因、特に治療標的分子)
B: 治療薬の萌芽的研究	高柳・中島・木村・千葉 (標的分子の探索)	植田・西岡 (動物モデルの確定)
C: 臨床薬理学的研究	高柳・中島・川合・松原 (効率的な生物製剤の探索)	土井・西岡・行岡・浦野 (薬物療法の探索)
D: 治療評価・統計	川合・吉田 (QALYの評価)	長田・松本・土井・横田 (J-FIQの作成・ARG-171の臨床開発)

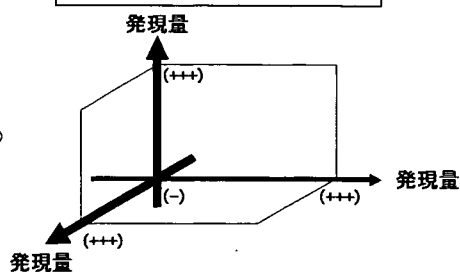
1) 病因解明

骨関節病変の多元的解析から見た 病因解明と治療標的分子の解明に関する戦略

単一遺伝子改変マウス



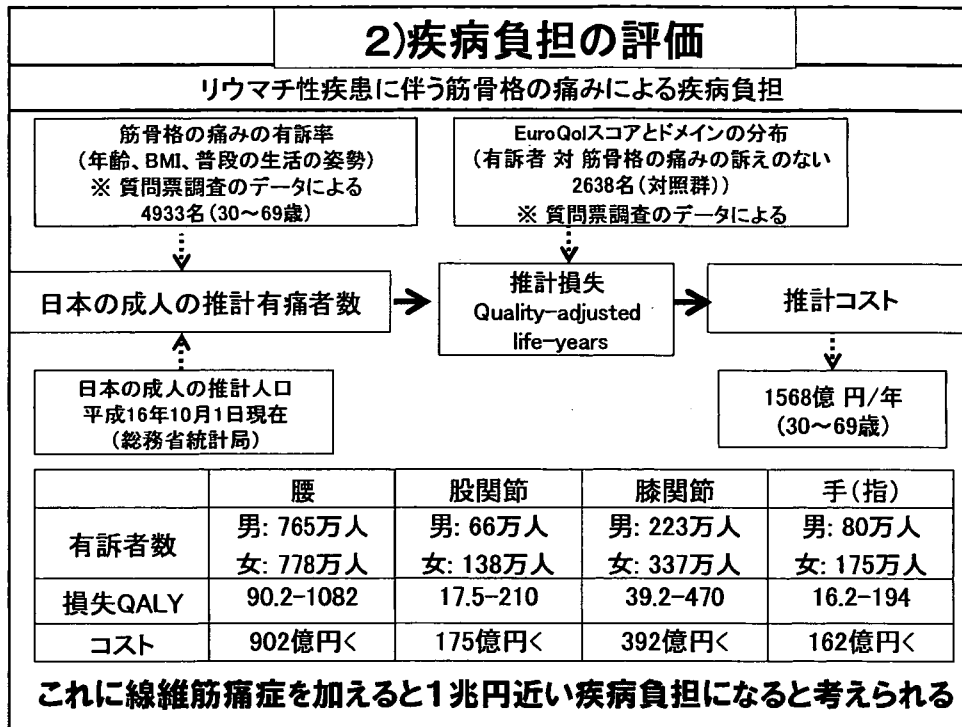
多重遺伝子改変マウス



関節リウマチの各病態

- アポトーシス 西岡: Fas, FasL
- 免疫異常 — 岩倉: IL17...
- 滑膜細胞増殖 — 中島: Synoviolin
- 軟骨変性 — 妻木: BMP, 2型コラーゲン
- 骨破壊 — [高柳: NFATc1
田中: Src, Bim


多種の遺伝子改変マウスを用いて解析することで
関節リウマチの病態を多元的に解析できる
↓
ヒト関節リウマチの病態により近い動物モデルとなる



当研究班の社会還元 その現状1

ARG098の特徴

- 全く新しいメカニズムを持つ画期的な関節リウマチ治療薬
 - 関節リウマチの主病巣である関節内異常増殖滑膜細胞をターゲット
 - 既存治療薬不応症例、既存治療薬との併用
- 抗体医薬
 - 疾患原因を選択的にターゲット(鍵穴と鍵の関係)
 - 癌、関節リウマチ、感染症を中心に大きな市場を形成
 - IgM型抗体: 従来のIgG型抗体に比べて活性が優れている
 - アゴニスト抗体医薬: 少量で効果を発揮
 - 数少ない“国産”抗体医薬の国内臨床開発
- 主病巣に直接投与
 - 安全性
 - 直接的な効果
 - 投与用量の低減→薬価の低コスト化



ARG098試験用製剤
(DSMBiologicsに原薬製造発注)

当研究班の社会還元 その現状2

ARG098開発の状況

■ 臨床試験

■ 関節リウマチ患者を対象としたPhase I/IIa試験開始

- 2007年9月ベルギーにてDr.Appleboomによって最初の患者さんへの投薬開始→5例
- ヨーロッパ治験ネットワークの構築
(ベルギー、フランス、イタリア、チェコスロバキア)
- 日本では6施設が参加

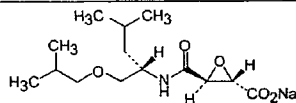
■ 治験薬製造

- DSM Biologics(オランダ、原薬)
- Octopus Development(オランダ、製剤)

当研究班の社会還元 その現状3

タンパク分解酵素カテプシンKが免疫を活性化することを発見
—骨と免疫の両方を治療する新しい関節リウマチ治療薬の開発—

新規カテプシンK阻害薬NC-2300



東京医科歯科大高柳らは、日本ケミファ社と共同で、破骨細胞を抑制するために、経口投与可能なカテプシンK阻害剤を開発した。実際にアジュバント関節炎に投与すると骨破壊だけでなく、炎症・腫脹を改善した。詳しい研究の結果、免疫抑制作用は、樹状細胞の活性化阻害が原因であることが判明した。



正常ラット

治療なし

カテプシンK阻害剤投与

正常ラット

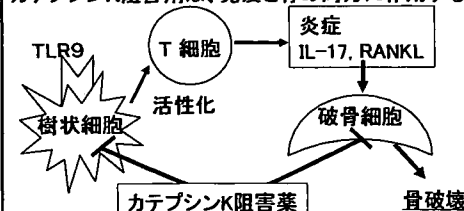
治療なし

カテプシンK阻害剤投与

関節炎誘導ラット

関節炎誘導ラット

カテプシンK阻害剤は、免疫と骨の両方に作用する新しい治療薬となる



ヒトでの臨床試験がアメリカで年内に開始予定

論文題名

Cathepsin K-dependent Toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis

Science 誌(2008年2月1日号)掲載予定 報道解禁2008年2月1日

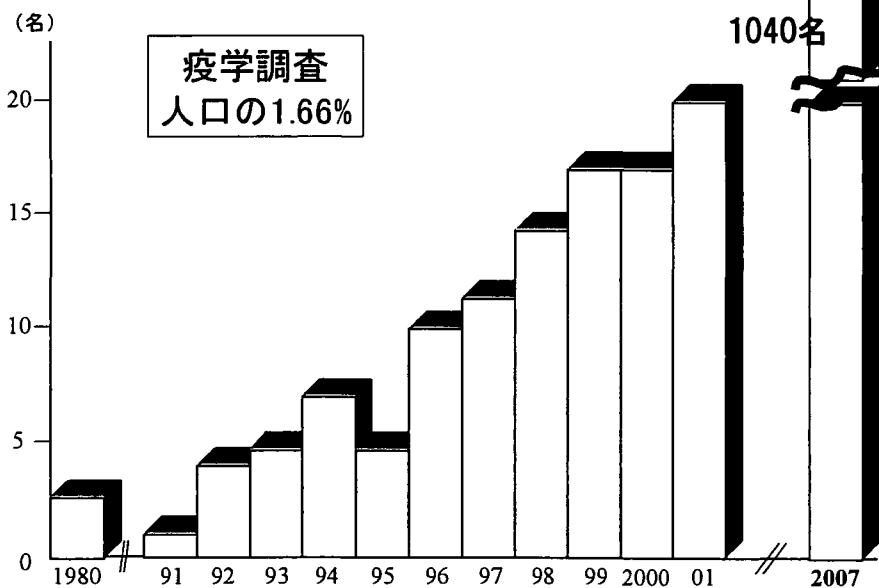
線維筋痛症研究プロジェクト

◆ 定義

線維筋痛症とは原因が不明で難治性の激しい疼痛が全身の筋・骨格系に及び、不眠、うつ状態に加えdry eye, dry mouth, 過敏性大腸炎、膀胱炎をしばしば合併し、患者のQ.O.Lは著しく低下する疾患である。

◆ 解決すべき問題点

1. 本症をリウマチ医、精神科医、家庭医、整形外科医に的確に把握して頂く。
2. 全国で推定200万人という患者の存在が明らかにされているが、患者への診療及び支援体系があらゆる見地から不備である。
3. 早急な診断、治療のコンセンサスの確立と病因、病態の解明。
4. 線維筋痛症の複雑な疼痛の解明; 生体防御の最も基本的な反応である「疼痛」の分子レベルで解明 \square 生命科学の重要な分野である。



線維筋痛症の年次的推移(自験例)

本年度の成果

病態研究

臨床研究で、本症の新しい疾患概念が発見され、現在、4つの病態クラスターから構成されていることが明らかになった。

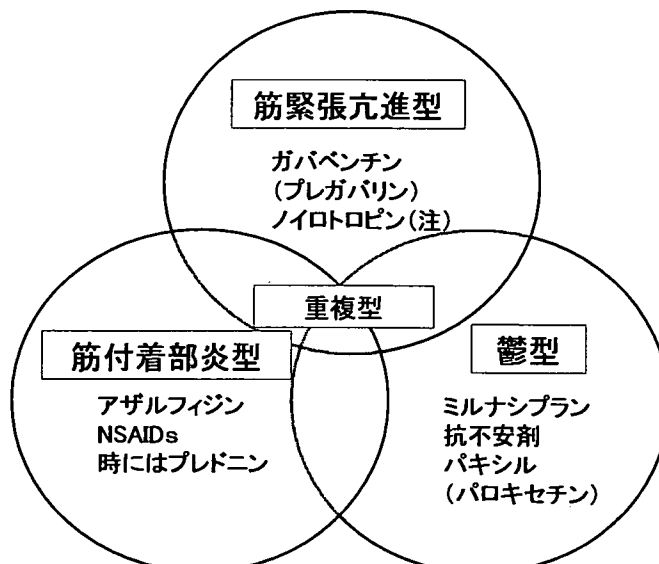
治療

1. 抗てんかん薬であるガバペンチンの著明な疼痛抑制効果が確立された（約100例の患者に対し、70%の患者でJ-FIQスコアの著明な改善が見られた）。
2. FDAで承認された初めての線維筋痛症薬であるプレガバリンの厚生労働省の未承認医薬検討委員会で協議され、可及的速やかに本邦での検討会を推進することが本年1月25日承認された。

社会還元

1. ケアネットワークが確立。特に都立荏原病院で本邦初めての線維筋痛症ケアセンターが4月から稼働する。
2. E-learnが完成し、これをもとに本年度末にガイドラインが発表される。

線維筋痛症のクラスター分類と新しい薬物治療に基づく薬物治療の提唱(西岡)



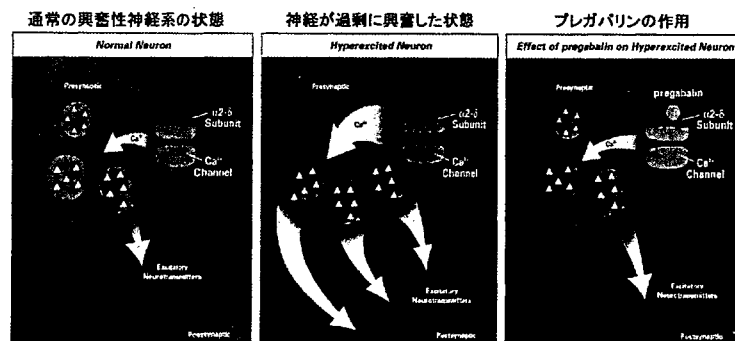
線維筋痛症から見出された新しい疾患

多発性筋緊張性痙攣症候群

(multiple myotonic pain with neurotonia syndrome:
MMPNS) の臨床的特徴

- アロディニア様慢性全身性疼痛
- 大腿四頭筋を中心とする多発性骨格筋緊張亢進
- 筋肉不随意運動
myokymia (線維性筋間代痙攣)、neurotonia (交感神経不安症候群)、
myotonic pain (有痛性筋痙攣)など
- 筋肥大
- 多汗
- 過敏性腸症候群、過敏性膀胱炎
- ガバベンチン(プレガバリン)に著効を示す

プレガバリンの作用機序



興奮性神経系が過剰に興奮している状態において、プレガバリンは電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\text{-}\delta$ サブユニットに結合し、神経前シナプスにおけるカルシウムの流入を低下させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより、疼痛緩和作用、抗けいれん作用を発揮すると考えられている。

ファイザー株式会社提供

ガバペンチンとプレガバリンの違い

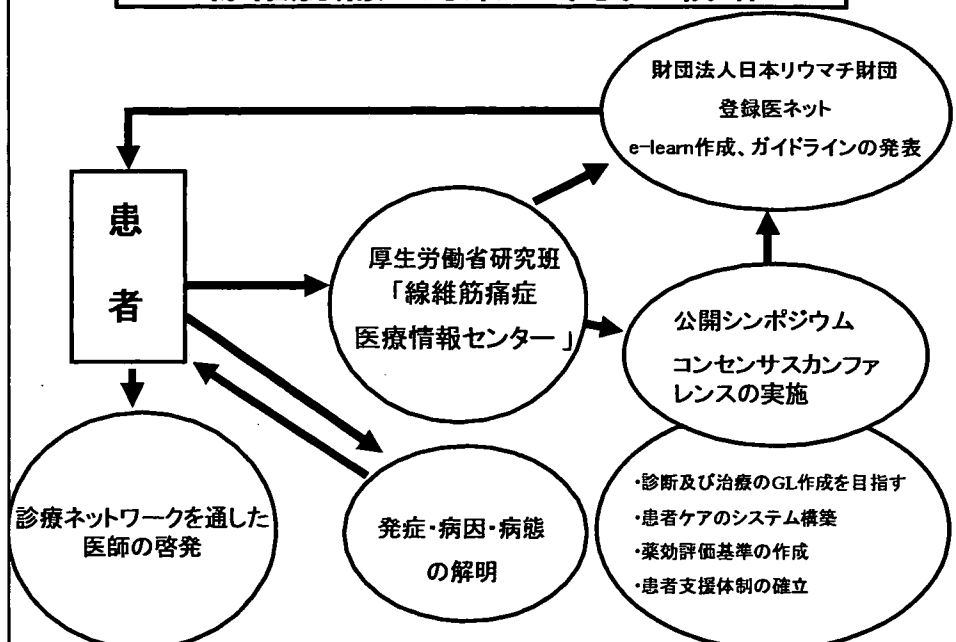
- ガバペンチンとプレガバリンの作用機序は同じである。
- しかし、電位依存性カルシウムチャネルの α_2 - δ サブユニットへの結合親和性は異なっており、そのため、ガバペンチンに比べてプレガバリンの力価は高い。

非臨床試験成績

	ガバペンチン	プレガバリン
ラット脳膜でのIC ₅₀ 値	0.080 μ M	0.037 μ M
α_2 - δ -2(ヒト由来)発現細胞でのKi値	0.114 μ M	0.044 μ M

ファイザー株式会社提供

線維筋痛症対策の今後の戦略



厚生労働科学研究補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

関節リウマチ及び線維筋痛症の寛解導入を目的とした新規医薬品の
導入・開発及び評価に関する研究

平成17年度 研究報告書

主任研究者 西岡 久寿樹

平成18(2006)年 4月

厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)

分担研究報告書

遺伝子改変動物による新規抗リウマチ剤導入とその評価

分担研究者 岩倉洋一郎 東京大学医科学研究所

研究要旨

我々は、これまでに発症メカニズムの異なる 2 種類の関節リウマチモデルマウスを作製することに成功した。このうち、HTLV-I トランスジェニックマウスは IL-6 を欠損させると発症が強く抑制されるが、TNF α を欠損させても全く影響を受けない。ところが IL-1レセプターアンタゴニスト(Ra)欠損マウスは全く逆のサイトカイン依存性を示す。現在、TNF を標的とした生物製剤の有効性が注目されているが、この治療に全く反応しない、いわゆる non-responder が存在することが問題となっている。我々は、動物モデルの有用性を活用し、サイトカイン依存性のメカニズムを解析するとともに、non-responder 特異的な遺伝子を探索した。

A. 研究目的

関節リウマチの治療に於いて、抗 TNF α 製剤の有効性が注目を浴びている。しかし、その反面 non-responder の存在が指摘され、治療前に有効性を確認することは経済面からも患者の QOL の面からも急務となっている。我々はこれまでに発生工学手法を用い、HTLV-I トランスジェニック (Tg) マウスと IL-1 Ra 欠損 (KO) マウスの 2 種類の関節炎モデルマウスを独自に開発した。これらのモデルマウスの関節炎発症機構を解析するなかで、2 種類のモデルマウスが同様の病態を示すにもかかわらず、IL-1RaKO マウスは TNF α の欠損により関節炎の発症

がほぼ完全に抑えられるのに対し、HTLV-I Tg マウスはの関節炎発症率には全く影響を及ぼさないことを見いだした。逆に HTLV-I-Tg マウスは IL-6 欠損により強く発症が抑制されるのに対し、IL-1RaKO マウスでは全く影響を受けなかった。本研究では両モデルマウスにおけるサイトカイン依存性の分子機構を明らかにすることを第一の目的としている。また、リウマチ患者のなかで、抗 TNF α 抗体治療に対する responder と non-responder との間で、モデルマウスで見いだされた遺伝子発現と同様な特徴があるかどうかを検討し、最終的に抗 TNF α 治療開始前に効果を予測する検査法を開発

することを目的とする。また、関節炎発症時に発現変化の見られた遺伝子と関節炎発症との関連を解明することにより、新たな治療薬の標的となる遺伝子を探索する。

B. 研究方法

HTLV-I Tg, IL-1RaKO マウスはそれぞれ 8 世代以上 BALB/c マウスに戻し交配した。関節部位および PBMC から mRNA を調整し、アフィメトリクス社の Gene Chip を用いて解析した。さらに、発現変動の見られた遺伝子について新たに KO マウスを作製し、関節炎の病態形成に対する影響を検討した。

C. 結果・考察

1. マイクロアレイで発現変化の認められた遺伝子をクラスタリング解析したところ、HTLV-I-Tg マウスと IL-1RaKO マウスで共通に発現上昇する遺伝子や、それぞれのモデルで特徴的に発現変動する遺伝子があることがわかった。各モデルで特徴的に発現する遺伝子の中に両モデルのサイトカイン依存性を支配する遺伝子があると考えており、現在 PBMC での遺伝子発現パターンと対応させている。
2. 両モデルで共通に発現亢進の見られた遺伝子のうち、5 種類の遺伝子欠損マウスを作製した。その中で、解析の先行している

Dectin-1KO マウス、及び T 細胞特異的 CXCR4KO マウスを用いてコラーゲン関節炎の誘導を行ったところ、それぞれ有意に発症率が低下することが明かとなった。現在その発症抑制のメカニズムについて検討を行っている。

D. 結論

我々が開発した独自のモデルをマイクロアレイで解析することにより、病態形成に関与する可能性のある遺伝子を多数同定した。そのうちいくつかの遺伝子について欠損マウスを製し、実際病態形成に関与することを明らかにした。これらの遺伝子は関節リウマチの新たな治療薬の標的とな

る可能性が高い。

E. 研究発表

Kotani, M., Hirata, K., Ogawa, S., Habiro, K., Ishida, Y., Tanuma, S., Horai, R., Iwakura, Y., Kishimoto, H., Abe, R. CD28-dependent differentiation into the effector/memory phenotype is essential for induction of arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *Arthritis Rheum*, 53:473-481 (2006)

Matsuki, T., Nakae, S., Sudo, K., Horai, R., Iwakura, Y. Abnormal T cell activation caused by the imbalance of the IL-1/IL-1R antagonist system is responsible for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int. Immunol.*, 18:399-340 (2006)

Ishigame, H., Nakajima, A., Saijo, S., Komiyama, Y., Nambu, A., Matsuki, T., Nakae, S., Horai, R., Kakuta, S., Iwakura, Y. The role of TNF α and IL-17 in the development of excess IL-1 signaling-induced inflammatory diseases in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 56:129-53 (2006)

Zho, F., He, X., Iwakura, Y., Horai, R.,

Stuart, JM. Arthritis in mice that are deficient in interleukin-1 receptor antagonist is dependent on genetic background. *Arthritis Rheum.* 52:3731-8 (2005)

Chida, D., Imaki, T., Suda, T., Iwakura, Y. involvement of corticotropin-releasing hormone-and interleukin-6-dependent proopiomelanocortin induction in the anterior pituitary during hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation by IL-1 α . *Endocrinology*, 146: 5496-502 (2005)

Matsuki, T., Isoda, K., Horai, R., Nakajima, A., Aizawa, Y., Suzuki, K., Ohsuzu, F., Iwakura, Y. Involvement of tumor necrosis factor- α in the development of T cell-dependent aortitis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *Circulation*, 30: 1323-31 (2005)

新規抗リウマチ剤導入による破骨細胞制御メカニズムの分子レベルでの評価

分担研究者 高柳広 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子情報伝達学教授

研究要旨

従来の抗リウマチ薬は、炎症や疼痛の改善において目覚ましい進歩を遂げたが、骨破壊による関節機能障害を効率よく防止することができない。このため、今なお多くの人工関節置換手術が施行されており、骨破壊の制御は関節リウマチの治療における最大の課題となってきた。近年、関節リウマチの病態に関する研究が進展し、骨破壊の機序が次第に明らかになってきた。そして、生物学的製剤や新規抗リウマチ薬などの新しい治療薬が導入され、今後さらに先端的抗リウマチ薬の開発が計画されている。しかし、これらの新規リウマチ薬に関しても、骨破壊への作用を指標にして開発されたものではなく、骨破壊抑制効果やその作用機序は不明である。本研究においては、抗リウマチ薬によって骨破壊を確実に予防するための知見を得るため、骨吸収細胞である破骨細胞と骨形成細胞である骨芽細胞に注目した基礎的な検討を行う。本年度は、特に、関節リウマチへの適応拡大が承認されたタクロリムスの骨代謝制御機構について詳細な解析を行った。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 骨破壊においては、破骨細胞による骨吸収の亢進が重要な役割を果たす。近年、生物学的製剤や新しい抗リウマチ薬が導入されつつあるが、これらの新規抗リウマチ薬は免疫抑制や滑膜炎に重要な役割を果たすサイトカインを抑制する目的で開発されてきたため、骨破壊への作用を持つ場合であっても、その詳細な作用機序は明らかでない。そこで、骨破壊に直接関与する破骨細胞の分化や活性化に関わる分子機構を解明し、抗リウマチ薬がどのような分子機構で骨破壊を制御するのかを解明することで、効率よい骨破壊制御療法確立への科学的なエビデンスを構築することを目的とする。

B. 研究方法

タクロリムス (商品名プログラフ) は、免疫抑制剤として移植後の拒絶反応抑制に広く使用されているが、近年本邦でも関節リウマチへの適応拡大が認められた新規抗リウマチ剤である。この薬剤の骨代謝へ作用を破骨細胞、骨芽細胞への作用およびマウス個体に投与することで詳細に検討した。また、破骨細胞分化のマスター転写因子である NFATc1 が必須であるかどうかを破骨細胞欠損マウスに NFATc1 を欠損した造血幹細胞を移植することで生体レベルで検証した。さらに、破骨細胞分化の共刺激受容体である osteoclast-associated receptor (OSCAR) や triggering receptor expressed by myeloid cells (TREM)-2 の NFATc1 による転写制御機構について検討した。