

## II. 骨代謝制御因子と骨免疫学

# 3. 炎症性サイトカインによる骨代謝制御 —IL-17を中心に—

The mechanism of IL-17 on bone metabolism especially in autoimmune arthritis

八子 徹・南家 由紀・小竹 茂

Toru Yago (非常勤講師), Yuki Nanke (准教授), Shigeru Kotake (准教授) / 東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター内科

IL-17は活性化T細胞などから産生され、滑膜細胞や単球に働いて各種炎症性メディエーター発現を促進する。さらに直接的・間接的にヒト破骨細胞形成を促進し、自己免疫性関節炎の骨破壊にも密接に関与している。IL-17は特にTNF $\alpha$ と協調して骨代謝に影響を及ぼしている。IL-17産生ヘルパー T細胞はTh17細胞として、RAやSpAにおいて重要性が証明されている。抗IL-17抗体はSpAなどで骨関節破壊を抑制しており、今後の進展が期待されている。

### はじめに

1999年に私たちは関節リウマチ(RA)の病態と破骨細胞形成に関して、IL-17が重要な役割を果たしていることを、世界に先駆け報告した。その後2005年には新たなTh17が報告され、IL-17が免疫学および骨代謝学で非常に重要なサイトカインと認識されている。さらに私たちを含む多くのグループによる、動物モデル、早期RA患者の検討、ヒト細胞での*in vitro*の検討でIL-17の骨代謝およびRAを含む炎症性関節炎での重要性は確立されたものとなっている。臨床では、現在抗IL-17抗体による治療は乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis : PsA) や強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis : AS) などの脊椎関

節炎 (spondyloarthritis : SpA) に適応となり、広く用いられている。本稿ではIL-17の骨代謝における役割とRA, SpAを含む臨床応用について概説する。

### IL-17について

ヒトIL-17 (IL-17Aとも呼ばれる) は1995年に15kDaのタンパクとしてcloningされ、homodimerを形成して30kDaとなることが報告された<sup>1)2)</sup>。その後、相同性検索からIL-17B, C, D, E, Fが同定され、IL-17はAからFの6つの遺伝子からなるファミリーを形成していることが知られるようになった<sup>3)</sup>。なお、本稿では特に断りがない限りIL-17Aを“IL-17”として述べる。IL-17は活性化メモリー T細胞から産生される炎

### key words

interleukin-17  
Th17細胞  
破骨細胞  
関節リウマチ  
(rheumatoid arthritis : RA)  
脊椎関節炎  
(spondyloarthritis : SpA)

症性サイトカインであり、その受容体 (IL-17R) は種々の細胞でubiquitousに発現している。また受容体もファミリー (IL-17RA ~ RE) を形成しており、シグナル伝達にはNF- $\kappa$ BやAP-1が関与することが知られている<sup>3)</sup>。IL-17はIL-8やG-CSF発現を誘導し、好中球の活性化、炎症部位への遊走や、顆粒球合成促進が惹起されること、さらにTNF $\alpha$ やIL-1, IL-6などの炎症性サイトカイン、接着因子であるICAM-1, iNOS, COX, MMPなどの発現を誘導することが明らかにされている<sup>4)</sup>。

### Th17発見以前のIL-17のRAの骨代謝における役割

関節リウマチ (RA) は持続的な滑膜