

## Ⅲ. リウマチ性疾患と骨免疫学

## 1. 関節リウマチにおける炎症性サイトカインの役割

The roles of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis

亀田 秀人

Hideto Kameda (教授) / 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野

## key words

腫瘍壊死因子  
インターロイキン-6  
血中濃度  
関節液

関節リウマチの滑膜炎病態において炎症性サイトカイン、特に腫瘍壊死因子とインターロイキン-6は中心的な役割を果たし、これらのサイトカイン産生あるいは活性の制御が最新治療に生かされている。しかしサイトカインの産生量には個人差が大きく、中和抗体製剤の至適投与量によるテーラーメイド治療は、現代医療の枠組みのなかでは困難である。

## はじめに

サイトカインは免疫関連細胞から産生される生理活性物質の総称であり、受容体を介して微量 (pg ~ ng/mL) で作用を発揮する。産生細胞も受容体を発現した標的細胞もさまざまであり、単一のサイトカインがさまざまな作用を有すること (pleiotrophy)、複数のサイトカインに作用の重複・冗長性 (redundancy) や相乗性・拮抗性がみられることが特徴である (表1)。疾患関連サイトカインは一般に患者の遺伝子に有意な多型性がみられるか、あるいは患者、特に病変部における発現異常がみられることが出発点となり、当該サイトカインの特異的活性制御で疾患の改善を認める (proof of concept) こと

がゴールとなる。関節リウマチ (RA) などの治療標的としては、炎症性サイトカインは前述のpleiotrophy (安全性に関連) やredundancy (有効性に関連) から当初は有望視されていなかった。実際にインターロイキン (IL) -1 $\beta$  の受容体アンタゴニスト製剤 (anakinra) が従来の抗リウマチ薬と同程度の臨床的有用性を示唆する報告<sup>1)</sup> に比較して、腫瘍壊死因子 (TNF) に対するモノクローナル抗体製剤の画期的な有効性の報告<sup>2)3)</sup> は衝撃的であった。

## 滑膜炎の病態と病期における炎症性サイトカイン

RAの主要病態は多発性、持続性、関節破壊性の関節滑膜炎 (joint synovi-

tis) である。健全な滑膜組織はマクロファージ様の細胞と線維芽細胞様の細胞からなる1~2層の滑膜表層細胞 (synovial lining cells) で形成されているが、RA患者においては増殖により絨毛状に多層化し、滑膜表層細胞下では血管新生による毛細血管の増生を認める。増生した毛細血管周囲にはCD4陽性T細胞を中心に、B細胞、形質細胞などが浸潤し、しばしばリンパ濾胞の形成を認める。

サイトカインは免疫細胞の主要なコミュニケーションの道具であり、RAの病態においても系統的な細胞相互作用の中心をなしている。T細胞は抗原提示細胞からT細胞受容体およびcostimulatory分子 (CD28) の刺激を受けると、活性化によりインターフェロン