

誌上ワークショップ

RA における IL-6 の役割とトシリズマブの重要性

Key words : interleukin-6,
rheumatoid arthritis,
trans-signaling,
tocilizumab

東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科
駒井俊彦 藤尾圭志
山本一彦

要 旨

関節リウマチでは TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカインが病態形成に関与しているとされる。IL-6 は細胞膜結合型受容体を介したクラスカルシグナリングと可溶性受容体を介したトランスシグナリングというシグナル伝達様式をもち、多面的な生理機能、多様な病態形成に関わっている。このような IL-6 が形成する関節リウマチ病態に対して、抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブはシグナル伝達を阻害し、治療薬として臨床的・機能的・構造的寛解をもたらす効果がある。関節リウマチの病態は未だ解明されていないが、IL-6 の多面的な機能としての、ケモカインや接着因子発現の誘導による炎症細胞浸潤の促進、血管新生、RANKL 発現や MMP 産生による関節の破壊、Th17細胞分化、形質芽球分化などが病態に関与している可能性が報告されている。関節リウマチではこうした IL-6 を介した病態機序により滑膜炎を生じ、滑膜組織の増殖によるパンヌス形成や骨びらん形成、軟骨変性、血管新生などを起こすと考えられるため、トシリズマブは関節リウマチ治療における重要な治療薬として期待される。

はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis : RA) は、多関節の滑膜炎を病態の中心とする慢性炎症性の自己免疫疾患である¹⁾。RA の病態には TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-12、IL-21、IL-23、IFN- γ などの様々な炎症性サイトカインが関与しており、特に TNF- α 、IL-6 は病態形成の主要因とされている²⁾。IL-6 の形成する RA の病態を概説するとともに、IL-6 のリガンド結合をブロックする抗レセプター抗体であるトシリズマブの RA 病態治療薬としての有用性を述べる。

IL-6 の特徴とトランスシグナリング

IL-6 は1986年にB細胞を刺激し抗体産生細胞に分化させるTリンパ球由来の可溶性因子として単離された³⁾、分子量20 kDa のポリペプチドである。現在ではIL-6 はT細胞の他にB細胞、単球、マクロファージ、線維芽細胞など様々な細胞から分泌されることが判明し、リンパ球やマクロファージをはじめとする炎症細胞の発生や分化、免疫・炎症の制御、造血の制御、細胞の増殖、骨代謝など様々な生理機能を持つ。一方でこうした生理機能の破綻により、自己免疫疾患、炎症性疾患、悪性腫瘍、骨粗鬆症など様々な病態形成に関与するといわれる⁴⁾。こう

The roles of IL-6 and tocilizumab in rheumatoid arthritis.

Toshihiko Komai, Keishi Fujio, Kazuhiko Yamamoto.

Department of Allergy and Rheumatology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo.

(2013. 3 .21 受付, 2013. 5 .14 受理)

した生理機能や病態を形成する上で、IL-6 は JAK/STAT 経路を介して、そのシグナルを細胞内に伝達する⁵⁾。IL-6 のシグナル伝達は、IL-6 が IL-6 受容体に結合し複合体を形成し、複合体が細胞膜上のシグナル伝達分子である gp130 に結合して 2 量体を形成した上で行われる。受容体には細胞膜結合型受容体と可溶性受容体の 2 種類があり、IL-6 と細胞膜結合型受容体の複合体 (IL-6/mIL-6R) は古典的な細胞内のシグナル伝達 (クラシカルシグナリング) を司る。一方で特徴的なのは IL-6 と可溶性 IL-6 受容体の複合体 (IL-6/sIL-6R) によるシグナル伝達で、gp130 を使用するサイトカインレセプターを発現している細胞全般に対してアゴニストとして作用できるトランスシグナリングが可能である⁶⁾。同様に gp130 を使用する他のサイトカインレセプターはこうしたアゴニスト能を持つ可溶性レセプターを形成しないことから、これは IL-6/sIL-6R に特徴的な機能といえる。

IL-6 のトランスシグナリングは定常状態では抑制されている。IL-6/sIL-6R に可溶性 gp130 (sgp130) が結合すると活性が中和される。定常状態では IL-6 濃度は 10 pg/ml, sIL-6R 濃度は 50 ng/ml, sgp130 濃度は 100-400 ng/ml であり、IL-6 と sIL-6R 単独の親和性は IL-6/sIL-6R と sgp130 の親和性の 1/100 程度しかない。このため定常状態においては IL-6/sIL-6R は過剰量の sgp130 により不活化状態となり、トランスシグナリングは生じない⁷⁾が、IL-6 や sIL-6R が増加する急性炎症の状態ではトランスシグナリングが起こる。好中球がアポトーシスに至ると、細胞表面の mIL-6R は ADAM17 を代表とするプロテアーゼにより切断されて (shedding) sIL-6R として細胞外へ放出され、IL-6/sIL-6R トランスシグナリングを介した炎症反応を惹起する⁸⁾。急性炎症の過程で、初期には好中球が主体となって局所に浸潤し、比較的后期には単核球の持続的な浸潤に移行する変化の過程にはこうした IL-6 のトランスシグナリングが関与しているとされる。

IL-6 の 2 つのシグナル伝達方式には機能に差異がある。クラシカルシグナリングは、腸管

上皮再生、上皮細胞アポトーシス抑制、脂質代謝・糖代謝の調節を司り、肝炎、実験的脳脊髄炎、喘息の疾患モデルマウスへの関与が知られている。一方でトランスシグナリングは、関節炎、腸炎、発癌、ウイルス感染、細菌感染の疾患モデルマウスへの関与が報告されている。sgp130 の一種である gp130-RAPS (for gp130 of the rheumatoid arthritis antigenic peptide-bearing soluble form) は IL-6 のトランスシグナリングの中和活性があり選択的な阻害作用を持ち、マウス関節炎は抑制される⁹⁾。これに対し、IL-6R のモノクローナル抗体であるトシリズマブでは、IL-6 のクラシカルシグナリングとトランスシグナリングの両者を阻害する¹⁰⁾ことで、RA への治療効果が発揮されると考えられる。

IL-6 に関連した RA 病態とトシリズマブ

RA のリンパ節では抗原提示細胞により活性化した CD4 陽性 T 細胞から種々のサイトカインが産生され、Th1, Th17 細胞やマクロファージの活性化が起きる。ケモカインの誘導により滑膜組織に浸潤した Th1, Th17 細胞、マクロファージが炎症性サイトカインである IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-17, IFN- γ などを産生し、RA の主要な病態である滑膜炎を生じ、滑膜組織の増殖によるパンヌス形成や骨びらん形成、軟骨変性、血管新生などを起こす。特に IL-6 はケモカインや接着因子発現の誘導による炎症細胞浸潤の促進、血管新生、RANKL 発現や MMP 産生による関節の破壊、Th17 細胞分化、形質芽球分化など炎症の多様な面に寄与していると考えられている。ヒト化抗ヒト IL-6R 抗体であるトシリズマブは、こうした個別の滑膜炎の機序を制御して RA 病態の改善に効果を発揮する¹¹⁾と考えられ、以下順次説明する (図 1)。

RA に近い動物モデルであるサルコラーゲン誘発性関節炎にトシリズマブを投与すると、関節腫脹が減少し、滑膜組織内好中球数は有意に減少したという報告がある¹²⁾。関節炎で関節組織に好中球が浸潤する機序には、IL-6 による

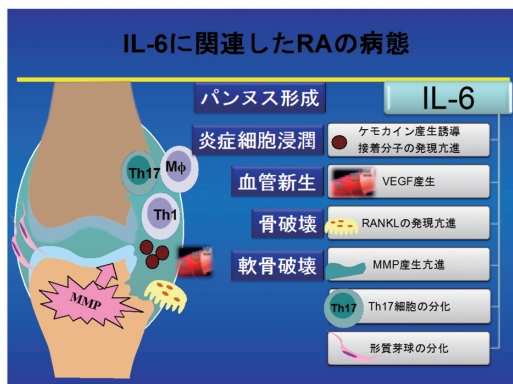


図1 IL-6に関連したRAの病態

MCP-1やIL-8などのケモカイン産生の誘導、血管内皮細胞の接着分子であるICAM-1の発現増強が関与しており、トシリズマブの投与によりケモカインや接着分子の発現が抑制されたことで好中球の関節組織への浸潤が抑制されることが示された¹³⁾。

また、RA滑膜線維芽細胞と血管内皮細胞を共培養した例ではIL-6/sIL-6Rの投与により血管新生が起り、トシリズマブ、抗VEGF抗体の投与によりその血管新生が抑制された。IL-6/sIL-6Rによるトランスシグナリングは滑膜細胞のVEGF産生を誘導し血管新生を亢進させること、トシリズマブによりIL-6トランスシグナリングが抑制されると滑膜細胞のVEGF産生が抑制され血管新生が抑制されると考えられる¹⁴⁾。

IL-6の骨破壊に対する関与の根拠となるのが、実臨床下での進行RA患者での臨床試験で、トシリズマブ投与例では62.8%の患者が構造的寛解の基準となる $\Delta\text{TSS} \leq 0.5$ を満たし骨破壊抑制効果があったという事実である¹⁵⁾。また進行RA患者におけるMTX単独投与群とトシリズマブ・MTX併用群の比較試験では、トシリズマブ併用群ではSharpスコア、骨びらん、関節裂隙狭小化のいずれも有意に少なく、トシリズマブの関節破壊抑制効果が確認された¹⁶⁾。こうしたトシリズマブの骨・関節破壊抑制の機序としては、トシリズマブがIL-6のトランスシグナリングを抑制し、滑膜細胞による

RANKL発現を抑制して破骨細胞の分化を抑えることで骨破壊を抑制し¹⁷⁾、またそればかりでなく軟骨細胞によるMMP産生を抑制することで軟骨破壊の抑制を行う¹⁸⁾¹⁹⁾ことが示唆されている。

ナイーブT細胞は各種サイトカイン刺激によりTh1、Th2、Th17、Treg細胞に分化するが、RAを含む自己免疫疾患の発症に大きく関与するとされるTh17細胞はIL-6とTGF- β の刺激により分化する。マウスコラーゲン誘発性関節炎でTh17細胞分化に対する抗IL-6受容体抗体の影響を検討した報告では、Th17細胞に分化する前に抗IL-6受容体抗体を投与すると関節炎スコアは抑制され、所属リンパ節のTh17細胞数はコントロール群の半分以下となったが、Th17細胞分化後では関節炎スコアは抑制されず所属リンパ節のTh17細胞数は変化しなかった²⁰⁾。発症にCD4陽性T細胞が必須で、Th17細胞が発症に関与しているGPI (glucose-6-phosphate isomerase) 誘導性関節炎モデルでは抗IL-6R抗体は関節炎の発症を抑制し、Th17細胞の分化を抑制した²¹⁾。T細胞の分化には分化を誘導するサイトカインのバランスが重要²²⁾で、RAではCD4陽性・IL-17陽性のTh17細胞は増加し、CD4陽性・CD25陽性・FoxP3陽性のTreg細胞は減少しているが、Th17細胞の分化に関連するIL-6の機能を阻害するトシリズマブの投与によりTh17細胞は減少しTreg細胞は増加に転じた。トシリズマブはRA患者のTh17/Treg細胞のバランスを修正することでも病態改善をしていることが推察される²³⁾。

形質芽球は自己抗体産生の一部を担い、自己抗体を介する病態形成に重要とされているが、RAにおける関与は良く分かっていない。視神経脊髄炎においてアクアポリン4 (AQP4) は重要な標的抗原であるが、AQP4特異的形質芽球はIL-6により維持されることが報告されている²⁴⁾。さらにトシリズマブはSLEにおいて異常に増加している形質芽球を減少させ²⁵⁾、これらの知見はRAにおいても形質芽球分化への阻害効果を発揮している可能性を示唆している。

このように IL-6 は RA の病態に様々なレベルで関与している。RA のアンカードラッグとされている MTX も IL-6 を抑制していることが分かってきた²⁶⁾。ただ IL-6 が過剰発現した病態の hIL-6-Tg マウスやキャッスルマン病では関節炎が見られず, IL-6 単独の過剰で関節炎を発症させられるかという点については疑問が残る。一方で TNF- α が過剰発現した病態の hTNF- α -Tg マウスや TRAPS (TNF-receptor associated periodic syndrome) では関節炎所見が認められる。こうした点を考えると RA の関節炎では IL-6 単独の過剰発現ではなく, TNF- α を介した IL-6 の誘導が重要である可能性もあり, RA におけるサイトカインネットワークの理解にはさらなる解析が必要であろう。

おわりに

RA 領域ではトシリズマブは2008年4月に国内承認され, 臨床的・機能的・構造的寛解への効果が示されている。RA の発症機序はまだ解明されていないが, トシリズマブの生物学的製剤としての有効性を考慮すると上述のような IL-6 のトランスシグナリングが病態に大きく関与していると考えられる。ただし形質芽球分化への関与や TNF- α と IL-6 の相関などに代表されるように, いまだ RA の病態を十分説明するに至っていない。今後, IL-6 を中心とした RA の病態やトシリズマブの効果効能に対する研究を深化させることが必要である。

文 献

- 1) Zerbini CA, Lomonte AB: Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Review of Clin Immunol*, 8: 319-331, 2012.
- 2) McInnes IB, Schett G: Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*, 7: 429-442, 2007.
- 3) Kishimoto T, Hirano T: Molecular regulation of B lymphocyte response. *Ann Rev Immunol*, 6: 485-512, 1988.
- 4) Trikha M, Corringham R, Klein B, et al: Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence. *Clin Cancer Res*, 9: 4653-4665, 2003.
- 5) Hirano T, Matsuda T, Nakajima K: Signal transduction through gp130 that is shared among the receptors for the interleukin 6 related cytokine subfamily. *Stem Cells*, 12: 262-277, 1994.
- 6) Jones SA, Scheller J, Rose-John S: Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest*, 121: 3375-3383, 2011.
- 7) Waetzig GH, Rose-John S: Hitting a complex target: an update on interleukin-6 trans-signalling. *Expert Opin Ther Targets*, 16: 225-236, 2012.
- 8) Chalaris A, Rabe B, Paliga K, et al: Apoptosis is a natural stimulus of IL6R shedding and contributes to the proinflammatory trans-signaling function of neutrophils. *Blood*, 110: 1748-1755, 2007.
- 9) Richards PJ, Nowell MA, Horiuchi S, et al: Functional characterization of a soluble gp130 isoform and its therapeutic capacity in an experimental model of inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*, 54: 1662-1672, 2006.
- 10) Jones SA, Scheller J, Rose-John S: Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest*, 121: 3375-3383, 2011.
- 11) Kamishima T, Tanimura K, Shimizu M, et al: Monitoring anti-interleukin 6 receptor antibody treatment for rheumatoid arthritis by quantitative magnetic resonance imaging of the hand and power Doppler ultrasonography of the finger. *Skeletal Radiol*, 40: 745-755, 2011.
- 12) Uchiyama Y, Yorozu K, Hashizume M, et al: Tocilizumab, a humanized anti-

- interleukin-6 receptor antibody, ameliorates joint swelling in established mon-key collagen-induced arthritis. *Biol Pharm Bull*, 31 : 1159-1163, 2008.
- 13) Suzuki M, Hashizume M, Yoshida H, et al : Anti-inflammatory mechanism of tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody : effect on the expression of chemokine and adhesion molecule. *Rheumatol Int*, 30 : 309-315, 2010.
 - 14) Hashizume M, Hayakawa N, Suzuki M, et al : IL-6/sIL-6R trans-signalling, but not TNF- α induced angiogenesis in a HUVEC and synovial cell co-culture system. *Rheumatol Int*, 29 : 1449-1454, 2009.
 - 15) Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, et al : Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients - REACTION 52-week study. *Rheumatology (Oxford)*, 50 : 1908-1915, 2011.
 - 16) Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al : Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate : results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum*, 63 : 609-621, 2011.
 - 17) Hashizume M, Hayakawa N, Mihara M : IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF- α and IL-17. *Rheumatology (Oxford)*, 47 : 1635-1640, 2008.
 - 18) Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al : Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis : a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*, 58 : 1299-1309, 2008.
 - 19) Hashizume M, Mihara M : Desirable effect of combination therapy with high molecular weight hyaluronate and NSAIDs on MMP production. *Osteoarthritis Cartilage*, 17 : 1513-1518, 2009.
 - 20) Fujimoto M, Serada S, Mihara M, et al : Interleukin-6 blockade suppresses autoimmune arthritis in mice by the inhibition of inflammatory Th17 responses. *Arthritis Rheum*, 58 : 3710-3719, 2008.
 - 21) Iwanami K, Matsumoto I, Tanaka-Watanabe Y, et al : Crucial role of the interleukin-6/ interleukin-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate isomerase. *Arthritis Rheum*, 58 : 754-763, 2008.
 - 22) Zielinski CE, Mele F, Aschenbrenner D, et al : Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β . *Nature*, 484 : 514-518, 2012.
 - 23) Samson M, Audia S, Janikashvili N, et al : Brief report : inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 64 : 2499-2503, 2012.
 - 24) Chihara N, Aranami T, Sato W, et al : Interleukin 6 signaling promotes aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108 : 3701-3706, 2011.
 - 25) Shirota Y, Yarboro C, Fischer R, et al : Impact of anti-interleukin-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 72 : 118

-128, 2013.

- 26) Crilly A, McInness IB, McDonald AG, et al : Interleukin 6 (IL-6) and soluble IL-2 receptor levels in patients with

rheumatoid arthritis treated with low dose oral methotrexate. J Rheumatol, 22 : 224-226, 1995.