IL-6 の多様な作用

自己免疫性疾患および炎症性疾患における IL-6 の意義

橋詰 美里¹⁾, 大杉 義征^{1, 2)}

要約：インターロイキン-6 (IL-6) は 1986 年に活性化 B 細胞を抗体産生細胞に分化させるサイトカインとして見出された。その後の研究により IL-6 は多彩な生物活性を有することが明らかとなっており、炎症反応においても中心的な役割を果たしていることが示されている。また、IL-6 は関節リウマチ (RA) 患者の血流中や滑液中に高濃度に存在し、IL-6 濃度と病態の活動性が相関すること、IL-6 の生物活性で RA 患者に見られる多くの症状 (急性期タンパク産生、パンスス形成、関節破壊、貧血など) が説明できることから、IL-6 が RA の病態において中心的な役割を果たしている可能性が示唆された。本論文では、自己免疫性疾患および炎症性疾患における IL-6 の役割を概説する。

1. 諸言

インターロイキン-6 (IL-6) の cDNA は、活性化 B 細胞を免疫グロブリン産生細胞へと分化させる B 細胞分化因子として 1986 年に発見され⁽¹⁾、当初、B 細胞刺激因子-2 (BSF-2) と命名された。その後、この物質は、IFN- β 2⁽²⁾、26-kDa タンパク質⁽³⁾、ハイブリドーマ/形質細胞腫増殖因子⁽⁴⁾、または肝細胞刺激因子⁽⁴⁾ として知られていた因子と同じ物質であることが確認された。

IL-6 は、T 細胞、B 細胞、単球、線維芽細胞、ケラチノサイト、内皮細胞、メサングウム細胞、脂肪細胞、および一部の腫瘍細胞を含むさまざまな細胞によって産生される。IL-6 レセプター (IL-6R) は、主に T 細胞、単球、活性化 B 細胞、好中球などの造血細胞に発現している。IL-6 は色々な細胞に影響を及ぼし、そのユニークなレセプター系を介して多様な生物学的活性を示す。

IL-6 産生の増加は多くの自己免疫疾患や炎症性疾患の発症機序に関与することが知られており、トシリズマブ (ヒト化抗ヒト IL-6R モノクローナル抗体: TCZ) による IL-6 受容体阻害が、関節リウマチ (RA)、キャスルマン病、および全身型若年性特発性関節炎 (sJIA) の症状を改善させることが証明されている⁽⁵⁾。

2. IL-6/IL-6 レセプター系

IL-6 は、IL-6R と gp130 という 2 種類の分子を介してその生物学的活性を発揮する⁽⁶⁾。IL-6 が膜結合型 IL-6R (mIL-6R) と結合すると、gp130 のホモ二量体が誘導され、IL-6、IL-6R、gp130 からなる高親和性受容体複合体が形成される。また、mIL-6R の細胞質内部分を欠き、ADAM-10 や -17 による mIL-6R の酵素的切断、または選択的スプライシングによって産生される可溶性 IL-6R (sIL-6R) も IL-6 との結合能を有し、この IL-6/sIL-6 複合体も gp130 と複合体を形成し得る。このユニークな受容体シグナル伝達系は、IL-6 トランスシグナリングと呼ばれている⁽⁷⁾。IL-6/IL-6R/gp-130 複合体の構造は X 線結晶構造解析法によって解明されており、IL-6、IL-6R、gp130 をそれぞれ 2 分子ずつ含む六量体であることが確認されている⁽⁸⁾。一方、この複合体については、1 個の IL-6/IL-6R 複合体が 2 個の gp130 タンパクと結合したものではないかという議論もあり、定かではない⁽⁹⁾。

3. IL-6 シグナル伝達

gp130 のホモ二量体化が JAK キナーゼ同士を近接させ、相互に活性化を誘導すると考えられている。活性化された JAK キナーゼは、gp130 の細胞質ドメインに含まれるチロシン残基をリン酸化する。ヒト gp130 の

キーワード：インターロイキン-6, 自己免疫疾患, 炎症性疾患, サイトカイン, 関節リウマチ

¹⁾ 中外製薬株式会社 富士御殿場研究所 育薬研究部 (〒412-8513 静岡県御殿場市駒門 1-135)

²⁾ 一橋大学 イノベーション研究センター (〒186-8603 東京都国立市中 2-1)

E-mail: hashizumemst@chugai-pharm.co.jp 原稿受領日: 2014 年 7 月 28 日, 依頼原稿

Title: IL-6 as a target in autoimmune disease and inflammation Author: Misato Hashizume, Yoshiyuki Ohsugi

細胞質ドメインには、チロシン残基が6個含まれる。このうちY759のリン酸化はSHP-2/ERK MAPK経路へ、また、YXXQを介したリン酸化は、JAK/STAT経路へという、2つの主要なシグナル伝達に繋がっている。

後者の経路では、IL-6刺激に伴って、gp130のYXXQ/YXPQモチーフ中のチロシン残基がリン酸化され、これにSTATタンパクが結合する。結合したSTATタンパクはJAKによりリン酸化を受け、活性型となり、ヘテロ二量体(STAT1:STAT3)またはホモ二量体(STAT1:STAT1および/またはSTAT3:STAT3)を形成した後、核内に移行し、標的遺伝子の転写を活性化する。このJAK/STAT経路の標的遺伝子の一つに、サイトカインシグナル抑制因子(SOCS)があることは興味深い。SOCSはJAK活性を阻害することにより、負のシグナル調節に関与している(10)。このことは、このシグナル伝達経路に対する自己調節メカニズムの存在を示唆している。

これら2種類のシグナルは、それぞれ個別に多様な生物学的活性を誘導する。その例として、我々は過去に、SHP-2/ERK MAPK経路がMMP産生を誘導し、JAK/STAT経路が滑膜細胞におけるRANKLの発現を誘導することを報告している(11, 12)。

4. IL-6の生理学的小および病理学的な役割

1) 急性期反応 (APR)

APRは、感染、外傷、およびその他の要因に伴う炎症によって迅速に引き起こされる反応である。この反応は病原体を中和し、そのさらなる侵入を防止するとともに、組織損傷を最小限に抑える機能を持つ。すなわち、APRは生体の望ましくない炎症状態からの回復に関与している。APRでは、発熱、血管透過性の亢進、肝細胞による急性期タンパク質(APP)の産生が観察される。

動物実験において、中枢神経系でのIL-6の存在が発熱反応に必要であることが示されている。たとえば、ラットの脳室内にIL-6を投与すると顕著な体温上昇が認められる一方、乳がん患者や肺がん患者では、遺伝子組換えヒトIL-6の投与が、発熱などのインフルエンザ様症状を引き起こすことも報告されている(13)。熱ストレスは、内皮細胞におけるICAM-1やCCL21の発現増強を介してリンパ球遊走を促進する。興味深いことに、IL-6トランスシグナリングが、この熱によるICAM-1の発現誘導に関与することが示唆されており(14, 15)、炎症組織へのリンパ球遊走を促進するという点で、炎症においてこのシグナルの重要性が認識

される。

ヒトIL-6(1~10 $\mu\text{g/kg/day}$)をヒトに対して計7日間連日皮下投与すると、血清アミロイドA(SAA)やC反応性タンパク質(CRP)などのポジティブAPPの増加がみられる。RA患者またはその他の炎症性疾患患者や、サルの間節炎誘発モデルに対してTCZを投与すると、CRP値が速やかに減少して陰性となることから、IL-6は霊長類における主要なCRP誘導因子であることが示唆される(16-18)。

アミロイドA(AA)アミロイドーシスは、慢性炎症性疾患や慢性感染症における重篤な合併症の一つである(19, 20)。AAアミロイドーシスは、前駆物質であるSAAから形成されるAAアミロイドタンパク質を含む不溶性フィブリルが沈着することによって起こる(21)。SAAは、IL-6刺激に伴って主に肝臓で合成されるAPPで、循環血中では高比重リポタンパク質(HDL)を構成するアポリポタンパク質として存在する。SAAがHDLから解離して変性すると、AAアミロイドフィブリルとして生体組織の細胞外に沈着し、腎不全や消化管機能障害などの臓器障害を引き起こす。したがって、IL-6阻害は、AAアミロイドーシスに対する治療として有用であると考えられる。実際に、sJIAおよびRAの動物モデルおよび患者において、IL-6阻害がAAアミロイドーシスを劇的に改善することが報告されている(22-25)。

2) 血管新生

血管新生は、炎症の発生と回復における必須の要素である。単球/マクロファージ、Tリンパ球などの炎症細胞は、内皮細胞の増殖、生存、アポトーシスに関わる炎症性および抗炎症性サイトカインを分泌することによって、血管新生プロセスに深く関与している。多くの増殖因子やサイトカインが血管新生作用を持つことが報告されており、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)、線維芽細胞増殖因子(FGF)、上皮成長因子(EGF)、トランスフォーミング成長因子(TGF)- β 、IL-6、IL-8、IL-1、腫瘍壊死因子(TNF)- α などがある。

RA患者では、滑膜の変化として、新生血管形成、炎症細胞浸潤、滑膜細胞の過形成を伴うパンヌス形成がみられる。新生血管は、炎症細胞の浸潤と滑膜細胞の増殖および生存を支持することから、滑膜炎の発現と維持に関与していると考えられている。RA患者において、VEGF濃度の顕著な増加が疾患活動性と関連することから、RAの発症機序におけるVEGFの関与が示唆されている(26)。一方、RA患者へのTCZ投与により、VEGF濃度は有意に低下した(27)。ヒト臍帯静

脈内皮細胞 (HUVEC) と RA 患者由来の滑膜線維芽細胞 (RA-FLS) の共培養系において, IL-6 が管腔形成を誘導し, この血管新生作用が抗 VEGF 抗体によって完全に阻害されることから, VEGF が IL-6 により誘導した血管新生において極めて重要な役割を果たしていることが示唆される (28).

3) 好中球の機能および遊走

好中球は, IL-6R を発現する数少ない細胞の一種であるが, 健常者同様, RA 患者でも, 好中球の IL-6 トランスシグナルを誘導するのに十分な量の sIL-6R が血清中に存在する (29-31). 最新の研究では, IL-6 は感染防御に関わるヒト好中球の多くの機能に直接的な影響を及ぼさないことが報告され, また RA 患者への TCZ 投与により一過性の好中球減少が認められる場合もあるが, 好中球の抗細菌性機能には影響を及ぼさないことが報告されている (32).

炎症部位に遊走した好中球は, プロスタグランジン, 活性酸素種, 補体, プロテアーゼ, サイトカインなどの炎症メディエータを盛んに産生し, 炎症の発現と維持に深く関与する. 多くの研究において, 接着分子とケモカインが好中球の遊走にとって必須であることが示されている (33). IL-6 は炎症部位や内皮細胞における VCAM-1, ICAM-1 などの接着分子の発現を増強するとともに, さまざまな細胞からのケモカイン (CXCL8/IL-8, CCL2/MCP-1, CCL8/MCP-3) 産生を誘導する (34-36). 実際, IL-6 阻害により, 関節炎および空気嚢型炎症モデルにおける炎症部位への好中球の遊走が減少したという報告もある (18, 37).

4) 免疫反応

IL-6 は, 前述のように B 細胞分化因子として発見された. IL-6 は, 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) Cowan I 株やマイトジェンによって活性化された B 細胞での IgM, IgG, および IgA 産生を増強する. 一方, 抗 IL-6 抗体は, 細胞増殖に影響を及ぼすことなく, マイトジェン誘導による末梢血単核細胞からの IgG 産生を阻害することから, IL-6 が B 細胞における抗体産生に必要であることが示唆される (38). IL-6 は, IL-21 の産生増加を介して CD4⁺T 細胞の B 細胞ヘルパー機能を増強することにより, 抗体産生を促す. したがって, IL-6 は液性免疫を増強するアジュバントとしての役割を果たしている可能性がある (39).

最近, CD19^{int}/CD27^{high}/CD38^{high}/CD180⁻ という表現型を示す B 細胞亜集団の生存が, IL-6 の存在下で選択的に増強されることが報告されている (40). これらの細胞は形質芽球と呼ばれ, 視神経脊髄炎 (NMO) 患者の末梢血中にみられる. また, 抗アクアポリン 4

(AQP4) 抗体が, 主に NMO 患者の血中に存在する形質芽球から産生されることが報告されている. IL-6 は NMO において産生増加が見られ, 形質芽球の生存やその抗 AQP4 抗体の分泌を増強させるが, TCZ による IL-6R シグナル阻害により, *in vitro* 下での形質芽球の生存率は低下することが報告されている. これらの結果から, IL-6 依存性の B 細胞亜集団が, NMO の発症機序に関与していることが示唆される.

IL-6 は, ヘルパー T 細胞の増殖と分化に関与しており, マイトジェン刺激による T 細胞増殖を有意に促進する (41, 42). さらに, 抗 CD3 抗体または抗 CD28 抗体によって誘導される CD4⁺T 細胞の増殖は, この IL-6 を阻害することによって抑制され, その抑制作用は, IL-2 産生阻害と調節性 T 細胞の誘導によってもたらされることが報告されている (43). CD4⁺ヘルパー T 細胞は, そのサイトカイン産生プロファイルに基づき, T_H1 細胞と T_H2 細胞に分類され, IL-6 は, IL-4 誘導性の T_H2 分化を促進し, IL-12 誘導性の T_H1 分化を抑制する (44). また近年, 自己免疫状態において IL-17 を産生する T_H17 細胞が, 新たに独立したサブセットとして特定された. マウスを用いた *in vitro* 実験において, ナイーブ CD4⁺T 細胞からこの T_H17 細胞への分化に, IL-6 と TGF- β の共刺激が必要であることが確認された (45). さらに, 抗 IL-6R 抗体が疾患の発症を抑制するとともに, T_H17 細胞の出現を抑制したとする報告例 (46-50) をはじめ, 複数の自己免疫疾患モデルを用いた検討から, T_H17 細胞の誘導における IL-6 の関与が報告されている.

T_{reg} 細胞は, 免疫学的恒常性の維持, 自己免疫の抑制, および慢性炎症性疾患の抑制に重要な役割を果たす. T_{reg} と T_H17 は, ともにその分化が TGF- β により制御されているが, IL-6 を培養液に添加すると, T_{reg} 細胞への分化が抑制される一方で, T_H17 細胞への分化は完結することがマウスにおいて報告されている (45). *In vitro* 実験の結果に基づき, マウスで示されたように, IL-6 は T_{reg} 誘導の抑制因子であるとする意見もあるが, ヒトの T_H17 細胞および T_{reg} 細胞への分化に必要なとされるサイトカインに関しては, 現時点でコンセンサスが得られていない. しかし, 独立した 3 つの研究グループが, ヒトの T_{reg} 細胞に対する IL-6 の影響を調べるために, TCZ を投与された活動性 RA 患者の末梢血中における T_{reg} 細胞の発現頻度を解析したところ, すべてのグループが, TCZ は RA 末梢血中の T_{reg} 細胞の割合を増加させたという結果を報告している (51-53).

5) 骨代謝

骨は、破骨細胞による石灰化骨の吸収と、骨芽細胞による新たな骨の形成が連続的に行われている、ダイナミックな器官である。骨リモデリングと呼ばれるこのプロセスは、正常な状態では、適切な骨量が維持されるように厳密に調節されている。近年、IL-6 が、RA、多発性骨髄腫、およびその他の過剰な破骨細胞形成と限局性の溶骨性病変を伴う骨疾患において骨吸収異常に関与している可能性が指摘されている。RA 患者の滑液には IL-6 と sIL-6R が高濃度存在するが、この IL-6+sIL-6R 刺激が、マウス骨髄細胞と破骨細胞の共培養条件下で破骨細胞形成を刺激することが確認されている(54)。この現象は、IL-6+sIL-6R 刺激によって、間質細胞および骨芽細胞の表面における NF- κ B 活性化受容体リガンド (RANKL) の発現が誘導されるためであると考えられる(55)。

我々も以前に、IL-6+sIL-6R 刺激が、RA 患者由来の線維芽細胞用滑膜細胞 (RA-FLS) において RANKL の発現を誘導することを報告している。RA-FLS 細胞と破骨細胞前駆細胞 (RAW 264.7 細胞) との共培養系において、RAW 264.7 細胞は IL-6+sIL-6R 存在下で成熟破骨細胞に分化したが、この現象は抗 RANKL 抗体によって抑制された(12)。

一方で、IL-6 は破骨細胞前駆細胞に直接作用し、MAPK ホスファターゼ関連の特異的な遺伝子の転写とユビキチン経路を制御することで、その分化を抑制する(56)。また、我々は、単培養系と共培養系で破骨細胞分化に対する IL-6 の効果が異なる点について、ICAM-1/LAF-1 シグナル伝達系に関与している可能性を見出した。それは、単培養系では、sICAM-1 添加時、IL-6 の破骨細胞形成に対する抑制作用が解除されたことである(57)。以上をまとめると、IL-6 は RA 患者の炎症関節において、ICAM-1 存在下、骨芽細胞や滑膜細胞中に RANKL 発現を誘導して、破骨細胞形成異常を引き起こしていると考えられる。

6) 軟骨代謝

成長障害は、慢性炎症や重度の再発性感染を伴ういくつかの小児疾患 (若年性関節リウマチ、クローン病、嚢胞性線維症、免疫不全症など) において高頻度に見られる所見である。これらの疾患は、いずれも IL-6 濃度の増加とインスリン様成長因子 1 (IGF-1) 濃度の減少を伴う。IL-6 トランスジェニックマウス (NSE/hIL-6 系統) は、小児慢性炎症性疾患に伴う成長障害の動物モデルとして使われている(58)。Nakajima らは、IL-6 が、インスリンおよびアスコルビン酸で誘導した

軟骨前駆細胞の分化を直接阻害することを報告している(59)。これらの事実は、IL-6 が IGF-1 濃度を減少させ、軟骨前駆細胞の分化を阻害することにより、軟骨形成を阻害していることを強く示唆している。

5. IL-6 阻害薬の臨床応用

上述のとおり、IL-6 は極めて多様な生物学的活性を示すとともに、炎症、免疫反応、造血などのプロセスにおいて重要な役割を果たしている。したがって、IL-6 阻害は、炎症性疾患や自己免疫疾患の治療において新たな治療戦略の一端を担うことが期待される。TCZ は世界初の IL-6 シグナル阻害薬であり、そのメカニズムは IL-6 と膜結合型および可溶性 IL-6R との結合を阻害することにより、IL-6 を介したシグナル伝達を遮断する(60)。以下、TCZ が臨床応用、もしくは適応が期待できる免疫疾患について記述する。

1) キャッスルマン病

キャッスルマン病は、リンパ節の良性過形成性を伴うリンパ球増殖性疾患であり、リンパ濾胞の過形成と、内皮過形成を伴う毛細管増殖を特徴とする。IL-6 は、過形成リンパ節において大量に産生され、さまざまな臨床病状の発症に中心的な役割を果たす(61)。非盲検臨床試験において、TCZ 8 mg/kg の隔週投与が、臨床症状および臨床検査所見に加え、組織学的所見でも顕著に改善させたことが報告されている(62)。本邦では、TCZ はキャッスルマン病に対するオーファンドラッグとして 2005 年に承認を受けている。

2) 関節リウマチ (RA)

RA は、未知の病因による慢性、進行性の自己免疫性炎症性疾患であり、主に手足の関節に発症する。罹患関節の滑膜組織にはマクロファージやリンパ球などの炎症細胞が浸潤し、血管新生を伴う滑膜増生を惹起することにより、関節の腫脹、こわばり感、疼痛を引き起こす。最終的には関節内の軟骨破壊と骨吸収をきたし、一部の患者は不可逆的な障害を患う。IL-6 の生物学的活性と、RA 患者の血清および滑液中において IL-6 濃度の上昇がみられることから、この IL-6 が RA の発生に関与する主要なサイトカインの 1 つであることが示唆される(63, 64)。国内および海外で行われた 7 つの第Ⅲ相試験において、中等度から高度の成人 RA 患者に対し TCZ の単剤投与、および抗リウマチ薬 (DMARDs) との併用投与の有効性が確認されている(65-70)。さらに、LITHE 試験(71)、REACTION 試験(72)、および ACT-RAY 試験(73)においては、TCZ 投与により、関節損傷の進行が有意に抑制されたことが X 線画像上で確認された。これらの試験結果に基づき、

今やTCZはRA治療薬として多くの国で承認されている。

3) 全身型若年性特発性関節炎 (sJIA)

sJIAは慢性小児関節炎の一亜型であり、全身性の炎症を伴う関節破壊と機能障害をきたす疾患である。さらに、遷延する炎症に伴って、弛張熱、貧血、成長障害がみられる。マクロファージ活性化症候群と呼ばれる急性合併症をきたした場合は、重篤化することもある。この疾患では、血中および滑液中においてIL-6濃度の顕著な上昇が認められている(74)。難治性sJIA患者56例を対象とした、従来の治療法に対しての第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照離脱試験において、TCZは顕著な有効性を示した(75)。本邦においては、本剤はsJIAに対する最初の生物学的製剤として、2008年に承認を受けている。sJIAに対する本剤の有効性は、TNF- α およびIL-1阻害薬を含む従来療法に対して難治性の重度sJIA患者112例を対象とした、最近のグローバル第Ⅲ相試験(TENDER)においても確認されている(76)。

4) 成人発症型スティル病 (AOSD)

AOSDは、発熱、皮疹、関節炎、白血球増加の4つを主症状とする慢性炎症性疾患である(77)。病理学的には、JIAとの類似性から、全身型JIAの成人発症型と位置づけられている。AOSDの発症機序は不明である。遺伝的素因の存在を示唆する報告もあるが、本症の潜在的な病因として、複数の感染性病原体を特定したという報告もある。多くの被験者において、Tリンパ球およびマクロファージからの炎症性サイトカイン、すなわちIL-6、IL-18、TNF- α 、インターフェロン γ などの異常産生が認められている(78,79)。最新のケーススタディや予備的試験において、TCZ投与が従来療法に対して難治性のAOSD患者で臨床症状・徴候を改善したとの報告が多くなされている(80-83)。レトロスペクティブな非盲検試験においても、TCZが難治性AOSDの臨床症状および臨床検査所見を迅速かつ持続的に改善したという報告がなされている(n=34)(84)。これらの臨床的な有効性に関する所見は、本剤がAOSDに対する選択薬となり得る可能性を示唆している。

5) 視神経脊髄炎 (NMO)

NMOは、脊髄と視神経を主座とする、慢性炎症性の中樞神経疾患である(85)。いくつかの報告において、NMO患者の脳脊髄液中におけるIL-6濃度の顕著な上昇が報告されている(86,87)。また、最近の研究でも、NMO患者の末梢血における形質芽球の集団が選択的に増加していることや、AQP4抗体が主に形質芽球に

よって産生されることが報告されている(40)。in vitroの試験で、IL-6は形質芽球の生存とAQP4抗体の分泌を促進し、抗IL-6R抗体は形質芽球の生存率を低下させた(88)。これらの所見は、IL-6阻害がNMOなどの自己免疫性神経疾患に対する新たな治療戦略となり得ることを示唆していると考えられる。NMOに対するTCZの有効性および安全性を確認し、最適な対象症例を特定するために、より大規模な対照試験においてより長期の追跡を行う必要がある。

6. 結論

IL-6は、免疫反応、造血、急性期反応をはじめとする多様な生物学的事象に関与している。一方、IL-6の過剰産生は、一部の慢性炎症性疾患やがんなどのさまざまな疾患の発症に関与していることが示唆されている。IL-6の機能に関する分子的機序の解明と、IL-6シグナル伝達阻害薬の応用を目的とした試験をさらに積み重ねることにより、各種疾患の分子的機序の解明や、新たな治療法の開発にとって重要な情報が得られると考えられる。

著者の利益相反：橋詰美里，大杉義征（中外製薬株式会社）。

文 献

- 1) Hirano T, et al. Nature. 1986;324:73-76.
- 2) Sehgal PB, et al. Science. 1987;235:731-732.
- 3) Haegeman G, et al. Eur J Biochem. 1986;159:625-632.
- 4) Gauldie J, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84:7251-7255.
- 5) Mihara M, et al. Expert Opin Biol Ther. 2005;5:683-690.
- 6) Kishimoto T. Int Immunol. 2010;22:347-352.
- 7) Rose-John S, et al. Immunity. 2004;20:2-4.
- 8) Boulanger MJ, et al. Science. 2003;300:2101-2104.
- 9) Gröttinger J, et al. Biol Chem. 1999;380:803-813.
- 10) Starr R, et al. Int J Biochem Cell Biol. 1998;30:1081-1085.
- 11) Hashizume M, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2010;403:184-189.
- 12) Hashizume M, et al. Rheumatology (Oxford). 2008;47:1635-1640.
- 13) van Gameren MM, et al. Blood. 1994;84:1434-1441.
- 14) Chen Q, et al. Immunity. 2004;20:59-70.
- 15) Chen Q, et al. Nat Immunol. 2006;7:1299-1308.
- 16) Nishimoto N, et al. Arthritis Rheum. 2004;50:1761-1769.
- 17) Ito H, et al. Gastroenterology. 2004;126:989-996.
- 18) Uchiyama Y, et al. Biol Pharm Bull. 2008;31:1159-1163.
- 19) Husby G. Arthritis Rheum. 1992;22:67-82.
- 20) Enriquez R, et al. Nephron. 1999;81:123-124.
- 21) Sipe JD, et al. Br J Exp Pathol. 1976;57:582-592.
- 22) Mihara M, et al. J Rheumatol. 2004;31:1132-1138.
- 23) Okuda Y, et al. Arthritis Rheum. 2006;54:2997-3000.
- 24) Nishida S, et al. Ann Rheum Dis. 2009;68:1235-1236.
- 25) Hakala M, et al. Ann Rheum Dis. 2013;72:464-465.
- 26) Sone H, et al. Life Sci. 2001;69:1861-1869.
- 27) Nakahara H, et al. Arthritis Rheum. 2003;48:1521-1529.
- 28) Hashizume M, et al. Rheumatol Int. 2009;29:1449-1454.
- 29) Wright HL, et al. Rheumatology (Oxford). In press.
- 30) Desgeorges A, et al. J Rheumatol. 1997;24:1510-1516.
- 31) Hurst SM, et al. Immunity. 2001;14:705-714.
- 32) Wright HL, et al. Rheumatology (Oxford). In press.
- 33) Woodfin A, et al. Curr Opin Hematol. 2010;17:9-17.

- 34) Romano M, et al. *Immunity*. 1997;6:315-325.
- 35) Modur V, et al. *J Clin Invest*. 1997;100:2752-2756.
- 36) Suzuki M, et al. *Rheumatol Int*. 2010;30:309-315.
- 37) Rabe B, et al. *Blood*. 2008;111:1021-1028.
- 38) Muraguchi A, et al. *J Exp Med*. 1988;167:332-344.
- 39) Dienz O, et al. *J Exp Med*. 2009;206:69-78.
- 40) Chihara N, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:3701-3706.
- 41) Lotz M, et al. *J Exp Med*. 1988;167:1253-1258.
- 42) Okazaki M, et al. *Immunol Lett*. 2002;84:231-240.
- 43) Yoshida H, et al. *Eur J Pharmacol*. 2010;634:178-183.
- 44) Diehl S, et al. *Mol Immunol*. 2002;39:531-536.
- 45) Bettelli E, et al. *Nature*. 2006;441:235-238.
- 46) Iwanami K, et al. *Arthritis Rheum*. 2008;58:754-763.
- 47) Fujimoto M, et al. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3710-3719.
- 48) Serada S, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:9041-9046.
- 49) Yoshimura T, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:347-354.
- 50) Terabe F, et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:491-502.
- 51) Samson M, et al. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2499-2503.
- 52) Pesce B, et al. *Clin Exp Immunol*. 2012;171:237-242.
- 53) Thiolat A. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:273-283.
- 54) Kotake S, et al. *J Bone Miner Res*. 1996;11:88-95.
- 55) O'Brien CA, et al. *J Biol Chem*. 1999;274:19301-19308.
- 56) Yoshitake F, et al. *J Biol Chem*. 2008;283:11535-11540.
- 57) Suzuki M, et al. *Clin Exp Immunol*. 2010;163:88-95.
- 58) De Benedetti F, et al. *J Clin Invest*. 1997;99:643-650.
- 59) Nakajima S, et al. *Cytokine*. 2009;47:91-97.
- 60) Mihara M, et al. *Int Immunopharmacol*. 2005;5:1731-1740.
- 61) Yoshizaki K, et al. *Blood*. 1989;74:1360-1367.
- 62) Nishimoto N, et al. *Blood*. 2005;106:2627-2632.
- 63) Hirano T, et al. *Eur J Immunol*. 1988;18:1797-1801.
- 64) Madhok R, et al. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:232-234.
- 65) Nishimoto N, et al. *Mod Rheumatol*. 2009;19:12-19.
- 66) Jones G, et al. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:88-96.
- 67) Genovese MC, et al. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2968-2980.
- 68) Smolen JS, et al. *Lancet*. 2008;371:987-997.
- 69) Kremer JM, et al. *Arthritis Rheum*. 2011;63:609-621.
- 70) Emery P, et al. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516-1523.
- 71) Fleischmann RM, et al. *J Rheumatol*. 2013;40:113-126.
- 72) Takeuchi T, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1908-1915.
- 73) Dougados M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:43-50.
- 74) De Benedetti F, et al. *J Rheumatol*. 1997;24:1403-1409.
- 75) Yokota S, et al. *Lancet*. 2008;371:998-1006.
- 76) Malattia C, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66 Suppl 11:S96-S97.
- 77) Efthimiou P, et al. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:564-572.
- 78) Hoshino T, et al. *J Rheumatol*. 1988;25:396-398.
- 79) Fujii T, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1398-1404.
- 80) Iwamoto M, et al. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3388-3389.
- 81) Nakahara H, et al. *Mod Rheumatol*. 2009;19:69-72.
- 82) De Bandt M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:153-154.
- 83) Cunha ML, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1014-1016.
- 84) Ortiz-Sanjuán F. *Arthritis Rheumatol*. In press.
- 85) Jarius S, et al. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:383-392.
- 86) Uzawa A, et al. *Mult Scler*. 2010;16:1443-1452.
- 87) İçöz S, et al. *Int J Neurosci*. 2010;120:71-75.
- 88) Araki M, et al. *Neurology*. 2014;82:1302-1306.