総 説

メシル酸イマチニブの膠原病治療薬としての可能性

亀 田 秀 人

Imatinib mesylate as a novel therapeutic drug for systemic rheumatic diseases

Hidetō KAMEDA, MD, PhD

*Division of Rheumatology/Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Saitama Medical Center,
Saitama Medical University*

(Received March 31, 2007)

summary

Platelet-derived growth factor (PDGF) is a topic in the pathophysiology of various systemic rheumatic diseases. For example, autoantibody against PDGF receptor was identified in patients with systemic sclerosis. Imatinib mesylate has been well tolerable and widely used for chronic myeloid leukemia and gastrointestinal stromal tumor. Imatinib also inhibits the activation of c-Abl, which is a key downstream molecule of transforming growth factor- β signaling, and PDGF receptors. Thus, imatinib effectively suppresses the activation and proliferation of fibroblasts, mesangial cells and smooth muscle cells. Therefore, imatinib may overcome the limitation of current therapeutic strategy with corticosteroids and immunosuppressive agents for refractory diseases.

Key words——platelet-derived growth factor; rheumatoid arthritis; fibroblast; systemic sclerosis; interstitial lung disease

抄 録

強皮症における血小板由来増殖因子 (PDGF) 受容体刺激抗体の発見をはじめとして、膠原病の様々な病態において PDGF の関与が注目されている。メシル酸イマチニブは慢性骨髄性白血病や消化管間葉腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor : GIST) に対する耐用性の高い治療薬として広く用いられているが、transforming growth factor- β の作用に重要な c-Abl や PDGF 受容体の活性も阻害する。イマチニブは線維芽細胞やメサングウム細胞、平滑筋細胞の活性化や増殖に対して強力な抑制作用を示す。副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を中心とした治療に抵抗性であった様々な病態を、イマチニブなどによる間葉系細胞を標的とした新規治療戦略により克服しうる可能性が開けてきた。

はじめに

膠原病は自己免疫という免疫系の異常におそらく起因すると考えられる全身性の慢性炎症性疾患である。自己反応性リンパ球の存在や自己抗体は同定されていても、膠原病における免疫偏向の実態はどの疾患でも不明である。そのため免疫偏向を矯正する原因療法がなく、予防や根本的治療にはほど遠い免疫抑制あるいは炎症制御が今日の治療の現実である。そのため多くの疾患において、治療介入による予後の向上は副腎皮質ステロイド (以下、ステロイド) に寄与するところが大きく、ステロイドの有効

性が比較的低い強皮症 (systemic sclerosis ; SSc) の場合は、専門医による診療が患者の自然経過を大きく変えているとはいいがたい。これはステロイド以降の治療薬の進歩も、例えば関節リウマチ (RA) におけるメトトレキサートや抗腫瘍壊死因子 α (TNF α) モノクローナル抗体のごとく、白血球、特に T 細胞や B 細胞などのリンパ球や単球/マクロファージを標的とした治療が中心であることによる (図 1)。

従って、現在のいわゆる難治性病態あるいは難治症例はこれらの治療に不応であることを意味し、すなわち線維芽細胞や血管内皮細胞など他の細胞を標的とした治療の必要性を示唆する。実際、膠原病のさまざまな疾患・病態において血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor ; PDGF) による線維

図1 膠原病の炎症性病態における主な治療標的細胞
 膠原病においては組織を問わず炎症の局所で様々な細胞が複雑なコミュニケーションを行い、炎症の持続や増幅を惹起している。従来の治療の主な標的細胞を二重囲いで示した。

芽細胞の活性化が重要な役割を果たしていることや、メシル酸イマチニブ（以下、イマチニブ）などによるPDGF受容体（PDGF-R）の活性化阻害が膠原病治療に有望であることを示唆する報告が近年相次いでいる。そこで、本稿ではRAの破壊性関節炎や多発性筋炎/皮膚筋炎（polymyositis/dermatomyositis；PM/DM）などの膠原病に伴う間質性肺炎、ループス腎炎、肺高血圧症などの膠原病の様々な難治性病態におけるPDGFの関与やイマチニブを用いた基礎研究に関するこれまでの文献報告を総括し、難治性病態打開へ向けた膠原病治療の新たな方向性を探ってみたい。

PDGF-Rのシグナル伝達とイマチニブの作用機序

PDGFは線維芽細胞、マクロファージ、血管平滑筋細胞、血小板など様々な細胞から産生される。PDGFにはジスルフィド結合による2量体AA, AB, BB, さらに新たに同定されたCC, DDがこれまでに知られており、一方PDGF-Rは α と β のホモあるいはヘテロ2量体として結合、活性化される¹⁻³⁾。PDGF-AAはPDGF-R $\alpha\alpha$, ABとCCは $\alpha\alpha$ と $\alpha\beta$, BBは全て、DDは $\alpha\beta$, $\beta\beta$ とそれぞれ結合する。リガンドが結合し2量体となったPDGF-Rは細胞質内領域のチロシンリン酸化を通じて多くのアダプター蛋白やリン酸化・脱リン酸化酵素を活性化させる（図2）。その結果、線維芽細胞や平滑筋細胞などの増殖を促進し、transformationにも関与するとされる。またPDGF刺激によりRA滑膜線維芽細胞におけるNF- κ B活性化を介したIL-1 β やIL-8産生が亢進し、TNF α との相乗効果が見ら

図2 PDGF-Rの刺激伝達経路
 PDGFの2量体が受容体に結合すると、様々なアダプター蛋白やリン酸化酵素の活性化を介して、細胞の機能変化が生じる。

れることが報告されており⁴⁾、炎症の増幅や持続にも関与すると考えられる。

イマチニブはAbl, Bcr-Abl, PDGF-R, c-Kit (stem cell factor 受容体) に対して、それぞれ0.1–0.3 μ M, 0.25 μ M, 0.12–0.15 μ M, <1 μ MのIC₅₀でチロシンリン酸化活性の抑制効果を示す^{5,6)}。やや高用量（IC₅₀ = 1.42 μ M）ではマクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）受容体であるc-fmsの活性化も阻害するようである⁷⁾。Bcr-Ablに対する優れた抑制効果から慢性骨髄性白血病の治療薬として画期的な成功を収めたのは周知の通りである^{8,9)}。その後、c-Kitの活性阻害により消化管間葉腫瘍（gastrointestinal stromal tumor : GIST）の治療薬としても優れた効果を示し¹⁰⁾、米国FDAで承認された。さらにイマチニブのPDGF-R活性抑制効果も注目され、骨髄増殖性疾患の一部に対する有効性が報告された¹¹⁾。そして前立腺癌をはじめとしたいくつかの腫瘍に対しても臨床試験が行われている¹²⁾。

RAの破壊性関節炎

RA患者滑膜は滑膜細胞の異常増殖、血管新生、CD4陽性T細胞を含めた炎症細胞浸潤に特徴づけられる¹³⁾。RAの発症や病態にT細胞の関与があることは疑いないが、T細胞非依存性の経路の存在もほぼ確立されつつある¹⁴⁾。実際、RAの滑膜細胞は活性化され、transformationを生じていると考えら

れている^{15,16}。すなわち、細胞形態学的変化、特に PDGF の存在下での anchorage 非依存性の増殖や接触阻止 (contact inhibition) 喪失¹⁷、oncogene の活性化¹⁸、monoclonal あるいは oligoclonal な増殖¹⁹、さらに SCID (severe combined immunodeficient) マウスにおける移植滑膜組織の軟骨への浸潤²⁰などが次々と報告されている。こうした変化は変形性関節症 (OA) 患者滑膜ではあまり見られない^{15~20}。

筆者らは以前に Syrian hamster embryo fibroblast の in vitro transformation の系を用いて、preneoplastic な段階にある細胞が増殖因子の存在下で anchorage 非依存性に増殖するという RA 滑膜細胞類似の性質を示すことを報告した²¹。この細胞ではアダプター蛋白 Gab1 の pleckstrin-homology (PH) ドメインがほとんど欠失しており、これが増殖因子のシグナル伝達異常、ひいては transformation を生じていると考えられた。

PDGF-R が RA 患者滑膜細胞表面に発現増強しており、PDGF 刺激による増殖促進が報告されていることから^{17,22~25}、次に RA 滑膜細胞の PDGF 刺激による活性化をイマチニブ (STI571) が抑制するかどうかを検討した。RA 滑膜細胞を 10 ng/ml の PDGF で 1 分間刺激すると、PDGF-R およびその下流に位置するアダプター蛋白 Gab1, Gab2 のチロシンリン酸化を生じる²⁶。このチロシンリン酸化は RA 滑膜細胞を PDGF 刺激前にイマチニブ 1 μ M で 1 時間前処理するとほぼ完全に抑制された。そこで次に、イマチニブの RA 滑膜細胞増殖抑制効果を anchorage 依存性増殖 (図 3A) と anchorage 非依存性増殖 (図 3B) の双方において検討した。5 % fetal bovine serum (FBS) をコントロールとすると、FBS 濃度を 20% に増加させると RA 滑膜細胞の anchorage 依存性および非依存性増殖のいずれも促進された。PDGF (10 ng/ml) 刺激による促進効果も双方で認められたが、特に anchorage 非依存性増殖では 20% FBS に匹敵した。イマチニブを同時に投与して培養すると、1 μ M で PDGF 刺激による anchorage 依存性および非依存性増殖をほぼ完全に抑制した。

かかる知見はまもなくフィンランドのグループにより再現された²⁷。ラットのコラーゲン誘発関節炎モデルでイマチニブが関節破壊を遅延させたが、破骨細胞の形成を阻害するも活性は低下せず、関節腫脹の改善も認めなかった²⁸。しかし DBA/1 マウ

図3 STI571によるRA滑膜細胞の増殖抑制²⁵

- (A) RA 滑膜細胞を 96 穴プレートで 7 日間培養した。5% FBS (x) をコントロール、20% FBS (■) を陽性コントロールとし、10 ng/ml の PDGF-BB 刺激 (◆) による増殖促進効果、および STI571 による 20% FBS 刺激 (□) あるいは PDGF-BB 刺激 (◇, 0.1 μ M および 1 μ M は各々細いまたは太い破線で示す) に対する抑制効果を検討した。
- (B) RA 滑膜細胞を 6 穴プレートを用いた 0.3% の軟寒天培地で 21 日間培養し、60 μ m 以上のコロニー形成率を調べた。

スを用いたコラーゲン誘発関節炎モデルではイマチニブにより滑膜炎、パンスス形成、骨びらんのいずれも治療域の投与量で抑制され、in vitro では肥満細胞の c-Kit 活性化は滑膜線維芽細胞の PDGF-R 活性化と同様に 1 μ M で十分抑制され、B 細胞や T 細胞の活性化抑制には約 10 倍の高用量を要した²⁹。今後さらに多くのモデル動物での詳細な検討が必要である。しかしまだ少数例ではあるが、実際の臨床でイマチニブが RA 患者に投与され有効であったことが報告されている^{30,31}。従って血球減少などへの留意が必要ながら、感染症リスクなどから治療選択肢がほとんどない RA 患者や、従来の治療で寛解導入困難な患者への治療薬として有望である。

膠原病に伴う間質性肺炎

膠原病は“collagen-vascular diseases”とも称され、血管病変に伴い多臓器の炎症を生じるが、なかでも肺は豊富な血流を受け、腎臓を凌いで膠原病において最も障害されやすい臓器となっている。膠原病に見られる肺病変は間質性肺炎が主体であり、その頻度は用いる検査の精度により異なるが、本邦では RA, PM/DM, SSc、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis ; MPA) で 30-50% と高頻度に認められる。膠原病に伴う間質性肺炎の経過からみた病型は、1) 発症から 1 ヶ月以内 (急性)、あるいは 2-3 ヶ月以内 (亜急性) に進行・増悪する (亜) 急性型、2) 呼吸不全となるまでには 6 ヶ月以上を要し、徐々に線維化が進行する慢性型、3) 慢性型の (亜) 急性増悪、4) 胸部 CT や呼吸機能検査のガス拡散能などで軽度の異常を認めるも無症状で経過する無症候性型、の 4 つに大別される³²⁾。間質性肺炎は他の臨床症状にしばしば先行して発症し、膠原病の早期診断が困難となる。膠原病患者の中には重複症候群と診断されなくても、他の膠原病の要素を兼ね備えている場合が少なくないが、疾患固有の肺病変としては、SLE では急性型が原則で、SSc では逆に急性型や急性増悪はまず無いとされ、一方 RA, PM/DM, MPA では上記 4 つの経過病型

のいずれもが経験される。

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia ; IIP) においては、臨床診断、画像診断、病理組織学的診断の三者を関連づけた国際的共同声明が American Thoracic Society と European Respiratory Society から提唱され³³⁾、本邦でも日本呼吸器病学会と厚労省研究班により診断・治療の手引きが作成された。膠原病では必ずしも IIP に対応する訳ではなく、例えば画像や病理組織学的に usual interstitial pneumonia (UIP) と考えられる膠原病症例の予後は総じて特発性肺線維症より良好である。とはいえ、長期的には 5-10 年の経過で在宅酸素療法や死亡にまで至ることもしばしばである。(亜) 急性型の中にはステロイド反応性の良好な、組織学的には organizing pneumonia (OP) あるいは cellular non-specific interstitial pneumonia (NSIP) とされるものもある一方で、特に筋炎所見の軽微 (clinically amyopathic) な DM (C-ADM) では、(亜) 急性型でありながら初期からの大量ステロイドや作用機序の異なる複数の免疫抑制薬併用にも全く反応せず、診断から数ヶ月以内に死亡する極めて予後不良な例が目立つ³⁴⁾。かかる症例に対しては免疫抑制をさらに強化すべきなのかもしれないが、感染リスクからも可能なら別の標的細胞に対する治療の併用を試みたいところである (図 4)。予

図4 間質性肺炎の病態と治療標的

自己に対する免疫応答に関連して CD8 陽性細胞主体のリンパ球浸潤が生じる。肺胞上皮細胞のアポトーシスに対して十分な再上皮化が行われないと血栓形成や ECM の過剰産生により線維芽細胞の増殖が生じる。図1との対比で従来の治療戦略に欠如していたものが分かる。

後不良な急速進行型間質性肺炎を生じる C-ADM 症例は日本からの報告が圧倒的に多く³⁵⁾、ゲフィチニブ、レフルノミドなどの薬剤性間質性肺炎を見ても日本人は欧米人に比べて間質性肺炎を生じやすい側面があるのかもしれない。

こうした免疫抑制療法不応性の間質性肺炎に対してもイマチニブが有効かもしれない。Daniels らは TGF- β の下流に位置するシグナル分子として c-Abl に着目した。c-Abl は培養下で上皮細胞には発現せず線維芽細胞に発現しており、TGF- β 刺激による myofibroblast への変化、増殖、そしてフィブロネクチンやコラーゲンなどの細胞外基質 (extracellular matrix ; ECM) 産生にも関与しており、これらはすべてイマチニブにより抑制された³⁶⁾。さらにブレオマイシ誘発肺障害もイマチニブで阻止された。放射線肺障害モデルにおいても、イマチニブは他の PDGF-R などのチロシンキナーゼ阻害薬 (SU9518, SU11657) と同様に 20 Gy という比較的低線量暴露による肺障害を抑制することが高分解能 CT 画像、組織の両面から確認され、生存を延長させた³⁷⁾。興味深いことに放射線被爆前に投与開始するよりも、被爆後に投与開始した方がやや高い有効性を認めたことである。ブレオマイシ誘発肺障害のマウスモデルではイマチニブは早期投与のみ有効であったが³⁸⁾、ラットモデルではステロイドが早期投与のみ有効であったのに対して、イマチニブは早期投与でも後期の炎症が収束し線維化主体となった時期でも同様の有効性が示された³⁹⁾。免疫抑制療法の場合は動物モデルでも早期投与開始がより有効であることが常識であり、予防には有効でも治療効果はないと考えさせるデータは枚挙に暇が無い。従って、イマチニブはステロイドパルス療法や免疫抑制薬に不応であった場合に投与してみる価値があることが示唆される。

培養組織学的に UIP が証明された特発性肺線維症患者由来の肺線維芽細胞は、正常細胞に比較して *in vitro* では PDGF や TGF- β 刺激に対する増殖反応が低下、これらの刺激によるフィブロネクチン産生は逆に亢進していることが近年報告されたが⁴⁰⁾、さらなる症例集積や異なる組織型での検討が必要である。

ループス腎炎

ループス腎炎の病態には免疫複合体沈着の他、免

疫グロブリン受容体を介するシグナル伝達の関与が知られている。治療にはステロイドの他にシクロホスファミドの bolus 療法やシクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンが用いられ、近年ではミコフェノール酸モフェチルの有用性が注目されている。

メサンギウム増殖を伴う様々な糸球体腎炎 (IgA 腎症 12 例, Henoch-Schönlein 紫斑病性腎炎 4 例, び慢性増殖性ループス腎炎 4 例, 微少変化型ネフローゼ症候群 2 例) において、健常腎 3 例に比べて PDGF-B や PDGF-R β の発現が亢進していることが mRNA および蛋白レベルで確認され、特にび慢性増殖性ループス腎炎は全例で PDGF-B や PDGF-R β ともに強く発現発現していた⁴¹⁾。従って、ループス腎炎においても PDGF 経路は治療標的となりうると考えられた。

抗 Thy-1 抗体誘発性糸球体腎炎モデルでは、Thy-1 抗体投与 8 時間前より 4 日間連日で PDGF に対する中和抗体を投与すると、メサンギウム細胞の増殖やコラーゲン、ラミニンなどの ECM 産生が抑制されることが報告された⁴²⁾。また、PDGF の B 鎖に特異的に結合し阻害活性を発揮するオリゴ核酸 (アプタマー) は PDGF-BB 刺激によるメサンギウム細胞増殖を特異的に抑制し、抗 Thy-1.1 抗体誘発性糸球体腎炎モデルにおいても *in vivo* における安定性を高めるために PEG 結合した PDGF-B アプタマーを投与するとメサンギウム増殖や内因性 PDGF-B 鎖発現、ECM 産生、そして軽度ながら単球/マクロファージ浸潤を抑制した⁴³⁾。さらにメサンギウム細胞の PDGF 50 ng/ml 刺激による増殖をイマチニブが 0.013-2.0 μ M で濃度依存性かつ特異的に抑制することが示され (線維芽細胞増殖因子-2 刺激による増殖は抑制せず)、抗 Thy-1 抗体誘発性糸球体腎炎モデルでも 50 mg/kg のイマチニブ投与は単球/マクロファージの遊走を阻害することなくメサンギウム増殖や ECM 増生を抑制した⁴⁴⁾。

ループス腎炎モデルマウスでは、まず MRL/lpr マウスにおいて 50 mg/kg のイマチニブ投与により糸球体細胞増殖や半月体形成の抑制とともに生存延長が見られた⁴⁵⁾。また PDGF-R や TGF- β の mRNA 発現低下のみならず抗 ds-DNA 抗体価の低下も見られ、イマチニブの T 細胞に対する効果⁴⁶⁾も示唆された。それから間もなく、(NZB/W) F1 マウスにおいても 50 mg/kg にイマチニブ投与により、蛋白尿発現の遅延、腎機能障害の軽減、糸球体細胞増殖や免疫複合体沈着、単球/マクロファージ

浸潤などの抑制が認められることが報告された⁴⁷⁾.

SScの皮膚硬化と肺高血圧症

SScの病態において血管障害に基づく虚血と過剰な線維化反応が主体であり、例えばトロンビン刺激によりPDGF産生が亢進するなど両者は密接に関連している⁴⁸⁾. 昨年PDGF-Rに対する自己抗体がSSc患者血清に特異的に認められ、これがバセドウ氏病における抗甲状腺刺激ホルモン受容体抗体のごとくPDGF-Rに結合し、Ha-Ras, ERK1/2を介して線維芽細胞の活性酸素産生を亢進させ、myofibroblastへの変化やコラーゲン産生亢進により線維化病態に関与するという興味深い報告がなされた⁴⁹⁾. そして2007年初頭にイマチニブがPDGFやTGF- β 刺激による皮膚線維芽細胞のコラーゲン、フィブロネクチン産生を阻害(非刺激時の産生も部分的に抑制)し、プレオマイシン皮下注により誘発した皮膚の線維化もイマチニブ50–150 mg/kgの腹腔内投与で阻止することが報告された⁵⁰⁾. In vivoにおける安全性のみならず、in vitroの系で用いられた0.01–1.0 mg/lの用量で毒性がないことが、matrix metalloproteinases (MMPs)産生などに影響しないことや、細胞の壊死やアポトーシスを生じないことで確認され、臨床の有用性を期待させるものであった.

肺高血圧症は膠原病では強皮症や混合性結合組織病に合併しやすい極めて予後不良の病態である. 近年、PGI2製剤であるエポプロステノールの持続静注、シルデナフィルやエンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンの経口投与が行われるようになった. 肺高血圧症の患者あるいは動物モデル(モノクロタリン誘発および低酸素誘発)の肺組織においてPDGF-R β の発現増強とリン酸化亢進が認められ、2種の動物モデルともイマチニブにより臨床的改善とともに組織学的にも中膜肥厚やPDGF-B鎖高発現の改善が見られ、生存率も用量依存性に向上した⁵¹⁾. そして同グループから、シルデナフィルやボセンタンでコントロール不良であった肺高血圧症患者にイマチニブ200 mg/dayを投与したところ心機能が著明に改善した症例が報告された⁵²⁾.

おわりに

PDGFは従来型治療に抵抗性の様々な膠原病の病態において重要な役割を果たしており、イマチニブによるPDGFさらにはTGF- β のシグナル伝達阻

表1 イマチニブが有望な膠原病の病態と前臨床知見のまとめ

RA : 滑膜線維芽細胞の transformation や増殖の阻害 [26,27,29], 関節破壊の遅延 [28,29]
間質性肺炎 : 線維芽細胞の myofibroblast への変化, 増殖, ECM 産生亢進などの阻害 [36–39]
ループス腎炎 : メサンギウム細胞増殖や ECM 産生, 半月対形成などの抑制を介した蛋白尿の改善と腎不全の阻止 [45,47]
皮膚硬化 : 線維芽細胞の myofibroblast への変化, 増殖, ECM 産生亢進などの阻害 [50]
肺高血圧症 : 肺動脈における中膜肥厚の阻止による右室圧や心拍出量, 酸素分圧の改善 [51]

害療法は、線維芽細胞(または平滑筋細胞、メサンギウム細胞)の増殖、形質変化、ECM産生などを多面的に抑制することで病態を改善しようと考えられる(表1). また、肥満細胞やマクロファージ、リンパ球など様々な細胞への作用がオーケストラ的に作用すると考えられる. 病態の多様性に見合うだけの治療の多様性を確立することが、膠原病の治療を大きく前進させると期待されるため、欧米における強皮症や肺高血圧症に対する臨床試験の経過を期待して見守るとともに、本邦独自の医師主導型臨床試験を行って適応拡大を試みることは是非とも必要である.

文 献

- 1) Heldin C-H, Westermark B. : Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* **79** : 1283–1316, 1999.
- 2) Östman A, Heldin C-H. : Involvement of platelet-derived growth factor in disease: development of specific antagonists. *Adv Cancer Res* **80** : 1–38, 2001.
- 3) Pietras K, Sjöblom T, Rubin K, et al. : PDGF receptors as cancer drug targets. *Cancer Cell* **3** : 439–443, 2003.
- 4) Cheon H, Sun YK, Yu SJ, et al. : Platelet-derived growth factor-AA increases IL-1 β and IL-8 expression and activates NF- κ B in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Scand J Immunol* **60** : 455–462, 2004.
- 5) Carroll M, Ohno-Jones S, Tamura S, et al. : CGP57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits

- the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. *Blood* **90** : 4947-4952, 1997.
- 6) Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. : Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* **2** : 561-566, 1996.
 - 7) Dewar AL, Cambareri AC, Zannettino ACW, et al. : Macrophage colony-stimulating factor c-fms is a novel target of imatinib. *Blood* **105** : 3127-3132, 2005.
 - 8) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. : Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* **344** : 1031-1037, 2001.
 - 9) Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. : Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med*; **344** : 1038-1042, 2001.
 - 10) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. : Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* **347** : 472-480, 2002.
 - 11) Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, et al. : Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. *N Engl J Med* **347** : 481-487, 2002.
 - 12) George D. : Platelet-derived growth factor receptors: A therapeutic target in solid tumors. *Semin Oncol* **28**(suppl 17) : 27-33, 2001.
 - 13) Choy EH, Panayi GS. : Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* **344** : 907-916, 2001.
 - 14) Firestein GS, Zvaifler NJ. : How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? II. T cell-independent mechanisms from beginning to end. *Arthritis Rheum* **46** : 298-308, 2002.
 - 15) Müller-Ladner U, Gay RE, Gay S. : Activation of synoviocytes. *Curr Opin Rheumatol* **12** : 186-194, 2000.
 - 16) Yamanishi Y, Firestein GS. : Pathogenesis of rheumatoid arthritis: The role of synoviocytes. *Rheum Dis Clin North Am* **27** : 355-371, 2001.
 - 17) Lafyatis R, Remmers EF, Roberts AB, et al. : Anchorage-independent growth of synoviocytes from arthritic and normal joints. Stimulation by exogenous platelet-derived growth factor and inhibition by transforming growth factor-beta and retinoids. *J Clin Invest* **83** : 1267-1276, 1989.
 - 18) Müller-Ladner U, Kriegsmann J, Gay RE, et al. : Oncogenes in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* **21** : 675-690, 1995.
 - 19) Imamura F, Aono H, Hasunuma T, et al. : Monoclonal expansion of synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **41** : 1979-1986, 1998.
 - 20) Müller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, et al. : Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol* **149** : 1607-1615, 1996.
 - 21) Kameda H, Risinger JI, Han B-B, et al. : Expression of Gab1 lacking the preckstrin homology domain is associated with neoplastic progression. *Mol Cell Biol* **21** : 6895-6905, 2001.
 - 22) Rubin K, Terracio L, Ronnstrand L, et al. : Expression of platelet-derived growth factor receptors is induced on connective tissue cells during chronic synovial inflammation. *Scand J Immunol* **27** : 285-294, 1988.
 - 23) Remmers EF, Sano H, Wilder RL. : Platelet-derived growth factors and heparin-binding (fibroblast) growth factors in the synovial tissue pathology of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* **21** : 191-199, 1991.
 - 24) Sano H, Engleka K, Mathern P, et al. : Coexpression of phosphotyrosine-containing proteins, platelet-derived growth factor-B, and fibroblast growth factor-1 in situ in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and Lewis rats with adjuvant or streptococcal cell wall arthritis. *J Clin Invest* **91** : 553-565, 1993.
 - 25) Watanabe N, Ando K, Yoshida S, et al. : Gene expression profile analysis of rheumatoid synovial fibroblast cultures revealing the overexpression of genes responsible for tumor-like growth of rheumatoid synovium. *Biochem Biophys Res Commun* **294** : 1121-1129, 2002.
 - 26) Kameda H, Ishigami H, Suzuki M, et al. : Imatinib mesylate inhibits proliferation of rheumatoid synovial fibroblast-like cells and phosphorylation of Gab adapter proteins activated by platelet-derived growth factor. *Clin Exp Immunol* **144** : 335-341, 2006.
 - 27) Sandler C, Joutsiniemi S, Lindstedt KA, et al. : Imatinib mesylate inhibits platelet derived

- growth factor stimulated proliferation of rheumatoid synovial fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* **347** : 31–35, 2006.
- 28) Ando W, Hashimoto J, Nampei A, et al. : Imatinib mesylate inhibits osteoclastogenesis and joint destruction in rats with collagen-induced arthritis (CIA). *J Bone Miner Metab* **24** : 274–282, 2006.
- 29) Paniagua RT, Sharpe O, Ho PP, et al. : Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis. *J Clin Invest* **116** : 2633–2642, 2006.
- 30) Miyachi K, Ihara A, Hankins RW, et al. : Efficacy of imatinib mesylate (STI571) treatment for a patient with rheumatoid arthritis developing chronic myelogenous leukemia. *Clin Rheumatol* **22** : 329, 2003.
- 31) Eklund KK, Joensuu H. : Treatment of rheumatoid arthritis with imatinib mesylate: clinical improvement in three refractory cases. *Ann Med* **35** : 362–367, 2003.
- 32) Kameda H, Takeuchi T. : Recent advances in the treatment of interstitial lung disease in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* **6** : 409–415, 2006.
- 33) American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society Interstitial multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* **165** : 277–304, 2002.
- 34) Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, et al. : Combination therapy with corticosteroids, cyclosporine A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* **32** : 1719–1726, 2005.
- 35) Sontheimer RD, Miyagawa S. : Potentially fatal interstitial lung disease can occur in clinically amyopathic dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* **48** : 797–798, 2003.
- 36) Daniels CE, Wikes MC, Edens M, et al. : Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF- β and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis. *J Clin Invest* **114** : 1308–1316, 2004.
- 37) Abdollahi A, Li M, Ping G, et al. : Inhibition of platelet-derived growth factor signaling attenuate pulmonary fibrosis. *J Exp Med* **201** : 925–935, 2005.
- 38) Aono Y, Nishioka Y, Inayama M, et al. : Imatinib as a novel antifibrotic agent in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med* **171** : 1279–1285, 2005.
- 39) Chaudhary NI, Schnapp A, Park JE. : Pharmacologic differentiation of inflammation and fibrosis in the rat bleomycin model. *Am J Respir Crit Care Med* **173** : 769–776, 2006.
- 40) Hetzel M, Bachem M, Anders D, et al. : Different effects of growth factors on proliferation and matrix production of normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Lung* **183** : 225–237, 2005.
- 41) Matsuda M, Shikata K, Makino H, et al. : Gene expression of PDGF and PDGF receptor in various forms of glomerulonephritis. *Am J Nephrol* **17** : 25–31, 1997.
- 42) Johnson RJ, Raines EW, Floege J, et al. : Inhibition of mesangial cell proliferation and matrix expression in glomerulonephritis in the rat by antibody to platelet-derived growth factor. *J Exp Med* **175** : 1413–1416, 1992.
- 43) Floege J, Ostendorf T, Janssen U, et al. : Novel approach to specific growth factor inhibition in vivo. Antagonism of platelet-derived growth factor in glomerulonephritis by aptamers. *Am J Pathol* **154** : 169–179, 1999.
- 44) Gilbert RE, Kelly DJ, McKay T, et al. : PDGF signal transduction inhibition ameliorates experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* **59** : 1324–1332, 2001.
- 45) Sadanaga A, Nakashima H, Matsutani K, Miyake K, Shimizu S, Igawa T, Sugiyama N, Niino H, Hirakata H, Harada M. : Amelioration of autoimmune nephritis by imatinib in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* **52** : 3987–3996, 2005.
- 46) Seggewiss R, Loré K, Greiner E, Magnusson MK, Price DA, Douek DC, Dunbar CE, Wiestner A. : Imatinib inhibits T-cell receptor-mediated T-cell proliferation and activation in a dose-dependent manner. *Blood* **105** : 2473–2479, 2005.
- 47) Zoja C, Corna D, Rottoli D, Zanchi C, Abbate M, Remuzzi G. : Imatinib ameliorates renal disease and survival in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int* **70** : 97–103, 2006.
- 48) Ohba T, Takase Y, Ohhara M, et al. : Thrombin in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis mediates proliferation of synovial fibroblast-like cells by induction of

- platelet-derived growth factor. *J Rheumatol* **23** : 1505–1511, 1996.
- 49) Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, et al. : Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* **354** : 2667–2676, 2006.
- 50) Distler JHW, Jungel A, Huber LC, et al. : Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum* **56** : 311–322, 2007.
- 51) Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. : Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* **115** : 2811–2821, 2005.
- 52) Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. : Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **353** : 1412–1413, 2005.