特集：疾患の制御—臨床から免疫へ—
総 説

炎症増強因子としての TREM-1

村上 洋 介, 上 阪 等

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as an inflammation amplifier.

Yousuke MURAKAMI and Hitoshi KOHSAKA

Department of Medicine and Rheumatology, Graduate school of Medicine, Tokyo Medical and Dental University.

(Received June 1, 2009)

summary

Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-1 is inducible on monocyte/macrophages and neutrophils and accelerates tissue destruction by propagating inflammatory responses in diseases related to bacterial infection. Its blockade suppressed fatal immune responses in mice models of sepsis without impairing the host defense. However, the influence of TREM-1 on non-bacterial diseases was not elucidated. We describe here that TREM-1 expression was up-regulated by prostaglandin (PG) E₂ as well as lipopolysaccharide. Activation of TREM-1 expressed on PGE₂-pretreated peripheral blood mononuclear cells by an agonistic TREM-1 mAb significantly enhanced the production of TNF α . Indeed, monosodium urate monohydrate (MSU) crystals induced TREM-1 expression in vitro and in vivo. MSU crystals and an anti-TREM-1 agonistic antibody synergistically increased the production of interleukin-1 β compared with stimulation with the crystals alone. Furthermore, TREM-1 was expressed on CD14+ cells in rheumatoid synovial tissue and synovial macrophages from mice with collagen-induced arthritis (CIA). Blockade of TREM-1 ameliorated CIA without affecting T cell and B cell immune responses to the inducing antigen. These results provide evidence that TREM-1 may contribute the development of non-microbial inflammatory diseases through the enhancement of inflammatory responses.

Key words—TREM-1; rheumatoid arthritis; macrophage; inflammation

抄 録

Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-1 は、ミエロイド系細胞に発現するレセプターで、TLR と協調的に働くことにより、炎症反応を増強する特徴を有している。リガンドは不明であるが、TREM-1 細胞外ドメインに IgG-Fc を融合させた TREM-1-Ig によって TREM-1 の働きを阻害すると、敗血症などの感染症からマウスを保護することができる。これらのことから TREM-1 阻害は感染症制御に有用であることがわかってきた。一方、微生物の関与しない炎症性疾患について TREM-1 の作用は不明であった。我々は TREM-1 の発現は TLR リガンドだけでなく PGE₂ や尿酸結晶によって誘導されることを認めた。また、TREM-1 は尿酸結晶誘発性炎症の炎症反応を増強する作用も見出した。さらに TREM-1 は自己免疫疾患である関節リウマチやその動物モデル (CIA) においても発現が認められ、CIA において TREM-1 を阻害すると、関節炎は著明に改善された。以上のことから、TREM-1 が微生物以外の炎症性疾患の有用な治療標的分子となりうることを明らかにした。

I. はじめに

マクロファージや好中球などのミエロイド系細胞は、免疫系に重要な役割を果たしている。これらミエロイド系細胞の分化や活性化は細胞膜上および細胞内のレセプターがリガンドを認識することで制御されている。そのようなレセプターは大きく二つに

大別される。一つは、Toll-like receptor (TLR) をはじめとした様々な構造パターン認識レセプターと呼ばれる分子群で、微生物を感知すると強力な炎症反応を発動する。これにより、ミエロイド系細胞は細菌をはじめとした微生物に対する生体防御機能を発揮する。もう一つのレセプターとして、interferon (IFN) γ レセプターが挙げられる。IFN γ 自身はミエロイド系細胞を活性化しないが、TLR からのシグナルを増幅するなど免疫反応の強度を調節す

る役割を担っていると考えられている。本稿では、炎症の強度を調節する分子の一つである **Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-1** に着目し、その発現制御機構および炎症性関節炎における働きを紹介する。

II. TREM-1 とは

TREM-1 は immunoglobulin superfamily に属するレセプターで、単球/マクロファージ、好中球のミエロイド系細胞に発現が限局している。その発現は Lipopolysaccharide (LPS) をはじめとした TLR リガンドなどの微生物産物によって強く誘導される^{1,2)}。細胞内に immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) を有しており、DAP12 を介して細胞内にシグナルを伝達する (図 1)。TREM-1 に対するアゴニスト抗体で刺激すると、tumor necrosis factor (TNF) α や interleukin (IL)-1 などの炎症性サイトカイン、macrophage chemoattractant protein (MCP)-1 などのケモカイン、細胞接着分子などの表面分子の発現が誘導される¹⁾。また TREM-1 の大きな特徴として、TLR や Nod-like receptors と協調して炎症反応を飛躍的に増強する作用がある (図 1)^{1,3)}。つまり、TREM-1 は炎症反応の強度を決定する役割を果たしている。

TREM-1 のリガンドは未だ不明であるが、ヒトやマウスの敗血症において、TREM-1 の発現がミエロイド系細胞上に誘導されることが数多く報告さ

れている。また、可溶性 TREM-1 も存在しており、これは膜型 TREM-1 が metalloproteinase により切断されたものである。この可溶性 TREM-1 は、敗血症の患者の血清や肺胞洗浄液中に高濃度に検出され、感染症のマーカーとして有用であることが報告されている⁴⁾。

敗血症の病態では、TREM-1 は増悪因子として働いており、事実 *in vivo* において、TREM-1 の細胞外ドメインと IgG-Fc 部分の融合タンパク (TREM-1-Ig) やリガンドが結合すると予想される合成ペプチドを投与すると、エンドトキシンショックや敗血症からマウスを保護することが明らかとなっている^{5,6)}。この TREM-1 阻害効果は、前投与だけでなく、LPS 投与から 4 時間後においても TREM-1 阻害の効果が認められ、これまでに報告されたエンドトキシンショックの実験の中でも、最も遅く治療を開始して効果のあった分子である。これら TREM-1 阻害では TNF α や IL-1 β の産生は減弱するが、細菌のクリアランスは障害されない程度の炎症状態は維持され则认为られている。また、腸内細菌叢が病態形成に重要な役割を果たしている腸炎モデルにおいても、TREM-1 阻害は有効であることが示されている⁷⁾。以上のことから、TREM-1 の活性化は微生物感染の炎症反応を増幅することで、ある局面においては生体に不利益に働いていることが考えられている。

III. Prostaglandin E₂ (PGE₂) による TREM-1 の制御

PGE₂ は cyclooxygenase (COX) の働きにより合成される脂質メディエーターの一種で、LPS をはじめとする TLR リガンドにより *in vitro*, *in vivo* でその合成が誘導される。PGE₂ は炎症・抗炎症に働くことが報告されており、多彩な機能を有しているが、TREM-1 発現における PGE₂ の作用は不明であった。我々は、TREM-1 発現における PGE₂ の作用を検討し、以下の知見を得た⁸⁾。

マウスマクロファージおよびヒト末梢血単核球を PGE₂ で刺激すると TREM-1 の発現上昇が認められた (図 2A)。このときマウスマクロファージに発現する他の PG レセプターのリガンドを投与しても TREM-1 の発現誘導は観察されなかった。このことから、PG の中でも PGE₂ が特異的に TREM-1 の発現を制御していると考えられた。前述の通り、LPS は COX を介して PGE₂ の合成を誘導している

図 1 TREM-1 と TLR とのかかわり

TREM-1 は TLR の刺激により発現が誘導される。また、TREM-1 は ITAM モチーフをもつ DAP12 を介してシグナルを伝達し、TLR からの炎症反応を増強する作用を有する。

図2 PGE₂による TREM-1 発現の制御

A. マクロファージを PGs で刺激し TREM-1 の発現を定量的 PCR で解析. B. LPS 誘導 TREM-1 発現における COX 阻害剤 (Indomethacin: indo) の影響を flow cytometry で解析. C. PGE₂ レセプターアンタゴニストで刺激し, TREM-1 の発現を定量的 PCR で解析. D. cAMP で刺激し, 発現を定量的 PCR で解析. E. キナーゼ阻害剤でマクロファージを処理し, PGE₂ 誘導 TREM-1 発現に及ぼす影響を定量的 PCR で解析. LY: PI3K 阻害剤, PD: ERK 阻害剤, SB: p38MAPK 阻害剤, H89: PKA 阻害剤. F. PGE₂ 処理した末梢血単核球をアゴニスト TREM-1 抗体で刺激し, TNF α の産生を ELISA で測定.

ことから, LPS による TREM-1 誘導は PGE₂ を介していることが想定される. 実際, COX 阻害剤存在下でマウスマクロファージを刺激すると, TREM-1 の発現は顕著に阻害された (図 2B). つまり, LPS 誘導 TREM-1 発現は COX を介して PGE₂ によって誘導されていることが明らかになった. さらに TREM-1 の発現制御機構について検討を行うと, PGE₂ はレセプターである EP1 から EP4 のうち EP4 を介して TREM-1 の発現を誘導することを認めた (図 2C). EP4 は細胞内の cAMP 濃度を上昇させ, PKA, p38MAPK, PI3K, ERK の活性化を誘導することが明らかとなっている. そこで, cAMP アナログを投与するとマウスマクロファージの TREM-1 の発現は誘導された (図 2D). さらに PKA, p38MAPK, PI3K の阻害剤は PGE₂ 誘導 TREM-1 発現を阻害した (図 2E). 以上の結果から, PGE₂→EP4→cAMP→PKA, p38MAPK, PI3K→TREM-1 発現誘導, のシグナルにより TREM-1 の発現が制御されていると考えられる. PGE₂ により発現が誘導される TREM-1 が機能的に働くか検討するため, ヒト末梢血単核球を PGE₂ で前処理し, アゴニスト TREM-1 抗体で刺激する

と, アゴニスト抗体単独と比較して PGE₂ を前処理した細胞では TNF α の産生が顕著に誘導された (図 2F). このことから, PGE₂ によって誘導される TREM-1 は機能的に作用していることが考えられる. PGE₂ は様々な炎症局面において放出される分子であり, PGE₂ を介して TREM-1 が誘導され, 炎症応答に関与していることが考えられる.

IV. 痛風性関節炎における TREM-1 の関与

痛風性関節炎は関節腔内に尿酸結晶が沈着し, 好中球を主体とする著明な炎症性細胞浸潤が認められる疾患である. 尿酸結晶は TLR2/4 に認識され, Myd88 依存的にシグナルを伝達すると報告がある. 一方, TLR 非依存的に Myd88 を介するという報告もある. 何れにせよ, 少なくとも尿酸結晶は Myd88 を介して, 炎症反応を惹起しているものと考えられる. また, 尿酸結晶が Myd88 を介して TREM-1 の発現を誘導し, 痛風性関節炎の病態を制御している可能性も考えられる. そこで我々は, 尿酸結晶誘発性炎症における TREM-1 の作用について検討し, 以下の知見を得た⁹⁾.

マウスマクロファージを尿酸結晶で刺激すると

図3 尿酸結晶誘発性炎症における TREM-1 の発現

A. マクロファージを尿酸結晶で刺激し、TREM-1 の発現を定量的 PCR で解析. B. マウス空気嚢胞に尿酸結晶を投与し、浸潤した細胞における TREM-1 の発現を flow cytometry で解析. C. 尿酸結晶とアゴニスト TREM-1 抗体もしくはアイソタイプ抗体でマクロファージを刺激し、IL-1 β の産生を ELISA で測定.

TREM-1 の発現が強く誘導された (図 3A). 尿酸結晶による TREM-1 の発現誘導も LPS による TREM-1 発現誘導と同様に PGE₂ 依存的であった. また, *in vivo* において尿酸結晶誘発性炎症モデルを作製するため, マウス背部に空気嚢胞を構築し, 尿酸結晶を投与すると, 浸潤細胞には TREM-1 の発現が顕著に誘導されることが flow cytometry によって観察された (図 3B). 可溶性 TREM-1 も嚢胞洗浄液中から検出された. さらに発現誘導された TREM-1 が機能的かを検討したところ, 尿酸結晶とアゴニスト TREM-1 抗体による共刺激は, それぞれ単独の刺激と比較して, マウスマクロファージからの IL-1 β の産生を相乗的に誘導することが観察された (図 3C). 以上の結果から, 尿酸結晶誘発性炎症において, TREM-1 は炎症の惹起もしくは増悪に関与していると示唆された. 今後は実際に *in vivo* における TREM-1 阻害が尿酸結晶誘発性炎症を抑制するかを検討する予定である.

V. RA における TREM-1 の役割

関節リウマチ (RA) の治療は, TNF 阻害薬に代表される生物学的製剤によって劇的に進展した. しかしながら, これら生物学的製剤による単一分子の阻害は, 免疫抑制作用を示すことで, 原虫や細菌などの微生物感染を惹起することが問題となりつつある. このため, 感染に対する生体防御機能を阻害しない新たな治療法の開発が重要であると考えられる. 本セクションでは, 感染症治療に有効な標的分子 TREM-1 が自己免疫疾患である RA の治療に有

効であることを示唆する所見を紹介する. またヒトとマウスの TREM-1 の制御機構の違いについても解説する¹⁰⁾.

1. 関節炎における TREM-1 の発現

RA において TREM-1 が有効な治療標的分子となりうるためには, TREM-1 が RA の関節局所に発現していることが重要である. そこで TREM-1 の発現を検討するため, 滑膜組織に浸潤する CD14⁺マクロファージの TREM-1 発現を flow cytometry で検討したところ, TREM-1 の発現が認められた (図 4A). また, CD14⁺マクロファージを含む滑膜組織細胞を TREM-1 アゴニスト抗体で刺激すると, TNF α の産生が増強された (図 4B). このことから, RA において機能的 TREM-1 が発現していることが示された.

さらに RA のモデル動物であるコラーゲン誘発関節炎モデル (CIA) における TREM-1 の発現を検討した. CIA の滑膜組織から細胞を単離し, TREM-1 の発現を flow cytometry で検討したところ, CD11b⁺細胞のほぼ全てが TREM-1 陽性であった (図 4C). CD11b⁺細胞はマクロファージおよび好中球を含むが, forward scatter, side scatter の結果から, CD11b⁺TREM-1⁺細胞の大多数はマクロファージであった. 以上のことから, 関節炎組織では, TREM-1⁺マクロファージが多数存在することが明らかとなり, 関節炎の病態に TREM-1 が関与している可能性が示された.

図4 関節リウマチにおける TREM-1 の作用

A. RA 患者由来滑膜組織 CD14+ 細胞における TREM-1 の発現を flow cytometry で解析. B. 滑膜組織細胞をアゴニスト TREM-1 抗体で刺激し, $\text{TNF}\alpha$ の産生を ELISA で測定. C. CIA 由来滑膜組織 CD11b 細胞における TREM-1 の発現を flow cytometry で解析. D. 末梢血単核球を Indomethacin (COX 阻害剤) 存在下で LPS 刺激し, TREM-1 の発現を flow cytometry で解析. E. マウスとヒトでの LPS 誘導 TREM-1 発現における PGE_2 依存性の相違. F. TREM-1-Ig or LacZ を組み込んだアデノウイルスベクターを CIA マウスに i.v. 投与し, 関節炎スコア測定. G. TREM-1-Ig or LacZ を投与したマウスの関節組織. H. 抗原特異的 T 細胞増殖. I. 抗原特異的抗体価. J. TREM-1 阻害ペプチド (LP17) 投与し, 関節炎スコア測定.

2. ヒトとマウスにおける TREM-1 発現制御機構の相違

関節炎では炎症性サイトカイン, 内因性 TLR リガンド, PG などの多彩な炎症性メディエーターが存在し, これらの分子は TREM-1 発現の制御に関与していると考えられる. 前述の通り, 我々はマウスマクロファージにおいて, LPS 誘導 TREM-1 発現は COX 阻害剤存在下で抑制されることを見出した (図 2B). PGE_2 は様々な炎症局面で誘導される分子であるため, COX 阻害剤は TREM-1 発現を減弱し, 炎症反応を制御する可能性が想定される. 実際, COX 阻害剤の投与により, 関節炎モデルに対する抑制効果が見られている¹¹⁾. これは COX 阻害剤により PGE_2 産生が抑制され, TREM-1 発現

が減弱し, 炎症反応が抑制された結果を反映している可能性がある.

一方, COX 阻害剤の投与はヒトの関節炎の自然経過に影響を与えない. COX を介して TREM-1 の発現が制御されているとすると, RA において TREM-1 は重要な役割を果たしていないと解釈される. そこでヒトで TREM-1 が COX 依存的に制御されているか解析を行った. 末梢血単核球を COX 阻害剤存在下で LPS 刺激し TREM-1 の発現を検討したところ, マウスマクロファージと異なり, TREM-1 の発現はタンパクレベルにおいて変動は認められなかった (図 4D). つまり, ヒトとマウスでは TREM-1 は異なる制御を受けていることを示している. その制御機構の違いをさらに検討する

ため、種々のキナーゼ阻害剤を用いて解析を行った。ヒトでは TREM-1 の発現は PI3K が重要な役割を果たしていることが明らかとなっており、我々も同一の結果を得た。一方、マウスマクロファージでは PI3K ではなく、p38MAPK が重要な役割を果たしていることが認められた (図 4E)。このようにヒトとマウスでは TREM-1 の発現制御機構が大きく異なり、RA 病態における TREM-1 関与を検討するためには、TREM-1 を直接阻害することが必須と考えられる。

3. TREM-1 阻害による関節炎の効果

TREM-1 を直接阻害するため、TREM-1 の細胞外ドメインに Fc 部分を融合させた TREM-1-Ig をアデノウイルスベクターに組み込んで AxCA-TREM-1-Ig を構築した。コントロールベクターには AxCA-LacZ を用いた。AxCA-TREM-1-Ig をマウスに i.v. 投与すると、投与から二日後には血中の TREM-1-Ig 濃度は最大 (80 µg/ml) となり、1 週間後まで TREM-1-Ig の濃度は維持された。また、*in vitro* で AxCA-TREM-1-Ig を線維芽細胞に感染させ、TREM-1-Ig を含む培養上清をマクロファージと培養し、アゴニスト TREM-1 抗体で刺激するとアゴニスト抗体により誘導される TNFα の産生が抑制された。これらのことから、作製した TREM-1-Ig は機能的に作用し、血中には TREM-1 を阻害するのに十分な量が維持されていることが考えられた。この AxCA-TREM-1-Ig を II 型コラーゲン免疫 2 回目から 2 日後に 10⁹pfu/mouse で i.v. 投与したところ、関節炎スコアはほぼ完全に抑制された。10⁸pfu/mouse の投与でも関節炎の抑制効果は観察された (図 4F)。また、関節の腫脹を測定したところ、関節炎スコアと同様に腫脹も強く抑制された。さらに、病理組織学的所見を検討したところ、AxCA-LacZ 群では著明な炎症細胞浸潤やパンス形成、顕著な骨破壊が観察されたが、AxCA-TREM-1-Ig を投与したマウスではいずれも炎症や関節破壊を示す所見は認められなかった (図 4G)。関節におけるサイトカイン発現を定量的 PCR 法で検討したところ、IL-17、TNFα、IL-1β の発現はいずれも TREM-1 阻害群で有意に抑制されていた。これらのことから、TREM-1 阻害は関節炎の治療に有効であるとが考えられた。

前述したとおり、TREM-1 は炎症反応を誘導することが主な機能である。加えて、TREM-1 活性

化は単球から樹状細胞への分化を促進する作用が報告されていることから、TREM-1 阻害による関節炎抑制効果は獲得免疫系へ影響した結果である可能性がある。そこで、T 細胞に対する影響を検討するため、AxCA-LacZ 投与群および AxCA-TREM-1-Ig 投与群の脾細胞を II 型コラーゲンで刺激したところ、抗原特異的 T 細胞増殖反応には両群間で差が認められなかった (図 4H)。また、IFNγ や IL-17 の産生にも差は認められなかった。次に、B 細胞反応について検討するため、II 型コラーゲンに対する抗体価を測定したところ、抗原特異的な IgG1、IgG2a、IgG2b いずれも AxCA-LacZ 投与群および AxCA-TREM-1-Ig 投与群間に差は認められなかった (図 4I)。以上の結果から、TREM-1 の阻害は抗原特異的な T・B 反応への障害を示すことなく炎症反応応答を抑制したことが示唆された。

4. TREM-1 阻害ペプチドの効果

アデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入法は、安全性の問題があるため臨床応用には多くの問題がある。このため、遺伝子導入によらない治療アプローチを考える必要がある。TREM-1 を阻害する方法として、未知のリガンドと競合的に作用するペプチド (LP-17) が報告されている⁶⁾。これはリガンドが結合すると推測され、ヒトやマウスで保存されたペプチド部分を合成したものである。実際、LP-17 を投与すると、エンドトキシンショックや敗血症モデルの生存率が改善することが報告されている。この LP-17 を CIA マウスに腹腔内投与すると、関節炎スコアの改善が認められたことから、TREM-1 の阻害ペプチドは治療方法の一つとなりうると考えられる (図 4J)。但し、ペプチド投与による関節炎治療効果は、アデノウイルスベクターを用いた場合と比較して、弱いものであった。これは、ペプチドの安定性による結果を示していることが考えられる。

VI. おわりに

これまで TREM-1 は感染症において発現が誘導され、感染症の増悪に関与していると考えられてきた。しかし、これまでの我々の知見では、微生物由来以外の分子である PGE₂ によっても TREM-1 の発現は誘導されたことが明らかとなった。また、TREM-1 が尿酸結晶誘発性炎症に関与している可能性も見出した。これらの事実は、微生物の感染が

ない, ミエロイド系細胞が主体となる炎症性疾患に TREM-1 が関与していることが考えられ, 今後, 様々な疾患において検討されることが望まれる。

本稿では, 実際に TREM-1 が自己免疫疾患である RA の病態形成に関わりうることを明らかにし, 有望な治療標的分子であることも示した。これは, TREM-1 阻害が感染症にも有効であることを考え合わせると, TREM-1 を標的とした治療が感染症を増悪させるリスクの低い, RA の新たな治療戦略となることが期待される。今後は, TREM-1 阻害によって生体防御機能を損なわないことを厳密に評価していくことが, TREM-1 を標的とした治療のためには必要である。

TREM-1 のリガンドは血小板上もしくは Gr-1+ 細胞に存在するとの報告があるが, 未だ分子の同定には至っていない。リガンドを同定することは, TREM-1 本来の機能を in vitro, in vivo において詳細に解析することができる。それだけでなく, リガンドと TREM-1 との結合を阻害する低分子化合物の開発など, 新たな治療法の進展のためにも重要で, 今後の進展に期待したい。

文 献

- 1) Bouchon A, Dietrich J, Colonna M.: Inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* **164**: 4991-4995, 2000.
- 2) Klesney-Tait J, Turnbull IR, Colonna M.: The TREM receptor family and signal integration. *Nat Immunol* **7**: 1266-1273, 2006.
- 3) Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, Sieling PA, Stenger S, Colonna M, et al.: A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. *J Immunol* **170**: 3812-3818, 2003.
- 4) Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE.: Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* **350**: 451-458, 2004.
- 5) Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M.: TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* **410**: 1103-1107, 2001.
- 6) Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Bollaert PE, Lozniewski A, Mory F, et al.: A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J Exp Med* **200**: 1419-1426, 2004.
- 7) Schenk M, Bouchon A, Seibold F, Mueller C.: TREM-1—expressing intestinal macrophages crucially amplify chronic inflammation in experimental colitis and inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest* **117**: 3097-3106, 2007.
- 8) Murakami Y, Kohsaka H, Kitasato H, Akahoshi T.: Lipopolysaccharide-induced up-regulation of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on macrophages is regulated by endogenous prostaglandin E₂. *J Immunol* **178**: 1144-1150, 2007.
- 9) Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, Endo H, Kawai S, Inoue M, et al.: Induction of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in murine resident peritoneal macrophages by monosodium urate monohydrate crystals. *Arthritis Rheum* **54**: 455-462, 2006.
- 10) Yousuke Murakami, Tohru Akahoshi, Naoko Aoki, Masayasu Toyomoto, Nobuyuki Miyasaka, Hitoshi Kohsaka. Intervention of an inflammation amplifier, triggering receptor expressed on myeloid cells 1, for treatment of autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* In press.
- 11) Ochi T, Ohkubo Y, Mutoh S. Role of cyclooxygenase-2, but not cyclooxygenase-1, on type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *Biochem Pharmacol* **66**: 1055-1060, 2003.