特集：分子標的治療からみた病態へのアプローチ

総 説

インターフェロン α 阻害療法

花岡 洋成, 竹内 勤

Interferon α -targeted therapy

Hironari HANAOKA and Tsutomu TAKEUCHI

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine Keio University School of Medicine

(Accepted June 24, 2013)

summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease characterized by the production of autoantibodies to various cellular components. Although many of therapies have shown great efficacy, they often associate with adverse effects. The development of safer therapies for SLE has led to recent emphasis on targeting selected pathways that can be important in the inflammatory process in SLE. The cytokine family of type I interferons (IFNs), and especially the IFN α subtypes, are implicated in pathogenesis of SLE. Genetic polymorphisms of several components of the IFN signaling pathway have been associated with an increased risk of SLE. Therefore, IFN α subtypes have been identified as a potential target for drug development in SLE. There have been developed three agents, IFN α -targeted therapy, Sifalimumab, Rontalizumab and NNC 0152-0000-0001. They are anti-IFN α monoclonal antibodies that bind to and specifically neutralizes most IFN α subtypes, preventing signaling through the type I IFN receptor. The safety and dose-proportional pharmacokinetics of those agents were demonstrated. A larger study is currently ongoing, further safety profile will be evaluated. This review provides an update on the ongoing clinical trials of anti-IFN α therapy and the promise and obstacles in the use of biologics in SLE.

Key words——interferon α ; Sifalimumab; Rontalizumab; NNC 0152-0000-0001

抄 録

Interferon (IFN) はウイルス増殖を Interference (干渉) する物質として発見されたサイトカインである。近年自己免疫疾患、特に全身性エリテマトーデス (SLE) においてその役割が検証されてきた。その関連転写因子である Interferon regulatory factor 5 遺伝子内の一塩基多型が SLE の疾患感受性遺伝子として同定され、IFN 誘導遺伝子群が SLE で特異的に高発現する事実など、IFN α が SLE の病態に関与する可能性が示されてきた。これらの知見に基づき IFN α を標的とした生物学的製剤が開発された。現在までに Sifalimumab, Rontalizumab, NNC 0152-0000-0001 の 3 種類の製剤が開発され臨床試験を行なっている。いずれも第 I から II 相試験実施中であり、その安全性を中心に評価中である。SLE の治療成績は未だ十分でなく、ステロイド療法によるダメージの蓄積が総死亡率を増加させる事実より、新たな疾患修飾薬の開発が望まれてきた。この IFN α 阻害療法が新たな治療戦略になりうる可能性を秘めておりここで概説する。

はじめに

インターフェロン (IFN) は、1957 年に Isaacs, Lindenmann によりウイルス阻害作用のある蛋白として報告された¹⁾。IFN は 1 型 (IFN- α , β , ϵ , ω , κ など) と 2 型 (IFN- γ) に分類される。受容体はそれぞれ、IFNAR-1/2, IFNGR-1/2 のヘテロダイマーで、JAK/STAT 経路を活性化することにより

核内へとシグナルが伝達され関連遺伝子の発現に至る (図 1)²⁾。IFN の機能としては、①ウイルス複製の阻害、②細胞増殖抑制、③ナチュラルキラー (NK) 細胞の細胞溶解活性の充進、④主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex: MHC) 抗原の発現制御などの多彩な生理活性を有する³⁾。IFN は感染症、癌、自己免疫疾患においてその病態との関連が知られるようになり、治療標的として臨床応用されている。近年、その作用を阻害する IFN α 阻害療法が考案されヒトを対象とした試

図1 Sifalimumabの作用点

Sifalimumab は完全ヒト型抗 IFN α IgG1k モノクローナル抗体である。IFN α に結合し、その受容体 (IFNAR1・2) との結合を阻害する。

験が報告されている。ここでは自己免疫疾患、特に全身性エリテマトーデス (SLE) における IFN α の役割を概説し、それを標的とした薬剤を中心に紹介する。

インターフェロン α

IFN α は特にウイルス感染時に感染細胞から発現誘導され、主に自然免疫において多彩な作用を発揮する。IFN α は様々な細胞から分泌される。その中でも形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cells : pDCs) は大量の IFN α を分泌することが知られている。ここで pDCs における IFN α の産生プロセスについて概説する (図2)⁴⁾。pDCs においてウイルスや非メチル化 DNA と Toll 様レセプター (TLR)9 とのシグナルはアダプター分子 MyD88, さらに下流の IRAK4, IRAK1 や TRAF6 を介して伝達される。IRF-7 は MyD88 および TRAF6 と会合し, IRAK1 によってリン酸化を受け IFN を誘導する。一方で, IRF-5 も同様に MyD88, TRAF6 と会合し, TLR9 シグナルによって活性化された NF- κ B や MAP キナーゼと協調して IL-12, IL-6 および TNF- α などの炎症性サイトカインを誘導する。この際, IRF-4 は MyD88 に IRF-5 と競合して結合することにより IRF-5 を阻害する。pDCs によって産生された 1 型 IFN は, 骨髄由来樹状細胞 (myeloid DCs : mDCs) の成熟を促進し, NK 細胞や CD8 陽性 T 細胞の細胞障害性を増強する。また IL-12 の産生誘導は T 細胞や NK 細胞からの IFN- γ 誘導に

影響する。B 細胞は pDCs によって産生された 1 型 IFN により形質芽細胞へと分化し, さらには産生された IL-6 によって抗体産生細胞である形質細胞へと分化する。このように pDCs は自然免疫系において重要な役割を担い, IFN α はその中心的な振る舞いをする。

SLE とインターフェロン α

1. インターフェロン α と疾患活動性

SLE は多臓器に障害をきたす代表的な全身性自己免疫疾患である。その臓器障害は皮疹などの軽度なものから中枢神経障害や腎炎など生命予後に影響する重篤なものまで幅広く存在する。近年 SLE 患者の生存率は大きく改善したが, 未だ既存の治療に反応しない難治性病態が存在する。また, 過度な免疫抑制によって引き起こされる感染症などの合併症も問題となっている。関節リウマチ, 炎症性腸疾患, 皮膚・眼科疾患などの自己免疫病態に対する生物学的製剤の効果や安全性が示されつつあり, SLE 治療への応用が期待されている。

1979 年, Hooks らは活動期 SLE 患者の血清中 IFN α 値が上昇していることを見出した⁵⁾。近年 DNA アレイを用いた網羅的解析によって SLE 患者末梢血中の IFN 誘導遺伝子群が高発現していることが報告され⁶⁾, いわゆる IFN シグネチャーと病勢との関連が指摘されるようになった。また, その IFN シグネチャーはステロイドパルス療法を行った SLE 患者で消失する報告もある⁷⁾。さらに, 慢性 C 型肝炎あるいは担癌患者において IFN α 治療中に SLE を発症したとの報告からもその病態への関与が支持されている。さらに複数のグループから SLE のみならず, 関節リウマチ, 全身性強皮症においても IFN シグネチャーの発現上昇が確認され, IFN α 自体がリウマチ性疾患に深く関与することが示唆されている。

その IFN α が SLE の病態において果たす役割について示す (図3)。pDCs は SLE においても IFN α の主要な供給源であると考えられている⁸⁾。マウスにおいては, I 型 IFN は B 細胞を直接刺激し, 可用性蛋白への抗体反応を亢進させ, すべてのサブクラスの IgG 産生を増強する⁹⁾。ヒトにおいてもウイルス暴露時に, CD40 で活性化した B 細胞を誘導し形質細胞へ分化するため, IFN α と IL-6 の存在が必要であることが知られている。これらによって免疫グロブリン産生形質細胞と, 形質芽細胞への分化が

図2 pDCsにおけるIRF転写因子とIFNの産生(高岡晃教ら2006⁴⁾より改変)

pDCsにおいてウイルスや非メチル化DNAとTLR9とのシグナルはアダプター分子MyD88, さらに下流のIRAK4, IRAK1やTRAF6を介して伝達される. IRF-7はMyD88およびTRAF6と会合し, IRAK1によってリン酸化を受けIFNを誘導する.

図3 SLEにおいてIFN α が誘導する自己免疫プロセス(Lars Rönnblom 2010¹¹⁾より改変)

pDCより分泌されたIFN α が様々な細胞に作用し, SLE病態の形成に寄与する.

BAFF, B-cell activating factor; IFN, interferon; IL, interleukin; NK cell, natural killer cell; pDC, plasmacytoid dendritic cell; TC cell, cytotoxic T cell; TH, helper T cell; TREG cell, regulatory T cell.

促される¹⁰⁾. またIFN α が発現亢進することにより, T細胞や単球からIL-10産生を誘導する. これによりB細胞の増殖, 免疫グロブリンクラススイッチを誘導し, 多彩な自己抗体を産生する素地を作る. さらにNK細胞上のFasリガンドの発現を亢進させることによりアポトーシスを誘導し, 自己抗原の暴露に影響する. このように, SLEの疾患特徴の多くがIFN α の効果で説明できる部分が多いが, 必ずしも全SLE患者でこのIFNシグネチャーが亢進しているわけではないことも, その病態の複雑さを

意味する.

2. Interferon regulatory factor 5 (IRF-5) 遺伝子の一塩基多型

IRF-5はI型IFNなどの刺激によって活性化され核内に移行し, I型IFNやTNF- α やIL-6, IL-12などの炎症性サイトカインを誘導する転写因子である(図2). 2005年SigurdssonらはSLEにおけるIFN関連遺伝子を対象とした研究を行った. I型IFN経路にある13の遺伝子から44の一塩基多型(SNPs)

をピックアップし、スウェーデン、アイスランド、フィンランド集団において SLE との関連解析を行った結果、IRF5 遺伝子内の一塩基多型 (SNPs) rs2004640 との関連を見出した¹²⁾。さらに Graham らは IRF-5 の SLE 疾患感受性を包括的に検討するため、IRF-5 のエクソン、イントロン、プロモーター領域をシーケンシングし、遺伝子全領域を網羅するような 26 の TagSNP と短い DNA 配列の insertion/deletion 多型を同定した¹³⁾。これらに関して、アメリカ、イギリス、スウェーデンからの 2188 人の患者、3596 人の健常人の検体を用いたタイピングから SLE との関連を検討した。その結果、3 つの多型 (rs2004640, exon 6 indel, rs10954213) がいずれも独立した疾患感受性を示すことを見出した。さらに IRF-5 の SLE 疾患感受性は、この 3 つの多型が合致した時に最大になることも示された。一方、日本人を対象とした検討では¹⁴⁾、上記ハプロタイプはほとんど存在しないことが明らかになった。さらに rs2004640 でも SLE との関連は検出されるものの関連は弱く、ヨーロッパ系集団には存在しない SNP rs41298401 により強い関連が検出された。このように IFN 関連遺伝子は SLE の疾患感受性遺伝子として報告がなされ、SLE 病態形成への関与が疑われている。

インターフェロン α 阻害療法

これまでの知見に基づき、SLE 患者を対象とし IFN α を阻害する治療が考案された。現在までに 3 種類の IFN α 阻害薬が開発され、その有効性や安全性について検討されている (表 1)。

1. Sifalimumab

Sifalimumab は完全ヒト型抗 IFN α IgG1k モノクローナル抗体である (図 1)。抗核抗体陽性 (80 倍以上) で ACR の分類基準を 4 項目満足する SLE 患者を対象とした第 I 相試験の結果が報告された¹⁵⁾。エントリー基準としては、上記に加え BILAG A スコアが 1 つ以上、B スコアが 2 つ以上もしくは、SELENA/SLEDAI が 6 点以上の症例を対象とし、Sifalimumab を 0.3, 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg の 4 群とプラセボを合わせた合計 5 群を無作為に割付け、26 週間投与し、その後 24 週間観察した。エントリー患者背景を表 2 に、割り付けた患者配分を図 4 に示す。121 人の患者が実薬投与群、40 人がプラセボ群に割り付けられた。平均 SELENA/

表 1 IFN α を標的とした生物学的製剤

名 称	製 剤	時 相
Sifalimumab	抗 IFN α モノクローナル抗体	I-II
Rontalizumab	抗 IFN α モノクローナル抗体	I-II
NNC 0152 0000 0001	抗 IFN α モノクローナル抗体	I

SLEDAI 11.1 と高疾患活動性例が対象であった。BILAG A スコアでは筋骨格症状が最も多く (9.1%)、B スコアも同様であった (61.2%)。一方で、ループス腎炎合併例の比率は低かった (A, B スコアともに 5.8%)。重篤有害事象の発現率は実薬群とプラセボ群で差はなかった。感染症は Sifalimumab 投与群で 67.8% みられ、プラセボ群では 62.5% と有意差はなかった。一方、grade3 以上の貧血の進行やリンパ球減少症は Sifalimumab 投与群で多く (5.0% vs 2.5%, 19.0% vs 10.0%)、正常上限の 5 倍以上の肝酵素上昇も Sifalimumab 投与群うち 4 例 (3.3%) でみられたがプラセボ群では見られなかった。

薬物血行動態の解析では、投与 84 日目で定常状態となり、血中半減期は 19.9–29.1 日であった (図 5)。さらに I 型 IFN シグネチャーの抑制化については、1.0, 3.0, 10.0 mg/kg sifalimumab は同等であった (図 6)。さらに抗 Sifalimumab 抗体は 11.5% から 29.6% にみられたがほとんどの症例で低力価であった。試験中ステロイドを増量しない I 型 IFN シグネチャー高発現例では SELAENA/SLEDAI 値を低下させる結果を得ている (図 7)。現在第 II 相試験が進行している。

2. Rontalizumab

Rontalizumab はヒト化抗 IFN α IgG1 モノクローナル抗体である。2012 年抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗 Sm 抗体陽性 SLE 患者 60 人を対象に、その安全性と薬物動態を確認した第 I 相試験の結果が報告された¹⁶⁾。さらに定量的 PCR 法を用いて Interferon related gene (IRG) の発現を評価し、7 つの IRG の平均遺伝子発現量に基づき interferon signature metric (ISM) scores を算出した。また、探索的に IFN が誘導しうる代表的な 5 つのタンパク質である B lymphocyte chemoattractant (BLC), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), IFN-inducible T cell α chemoattractant (ITAC), B cell Ac-

表2 Sifalimumab 第1相試験 患者背景

	Placebo (n=40)	Combined sifalimumab (n=121)	Sifalimumab 0.3 mg/kg (n=26)	Sifalimumab 1.0 mg/kg (n=25)	Sifalimumab 3.0 mg/kg (n=27)	Sifalimumab 10.0 mg/kg (n=43)
Sex, female	39(97.5)	115(95.0)	26(100.0)	23(92.0)	26(96.3)	40(93.0)
Age, mean ± SD, years	44.8 ± 10.9	42.2 ± 11.3	45.0 ± 11.6	41.6 ± 11.6	43.0 ± 11.2	40.3 ± 10.9
High type I IFX†	30(75.0)	92(76.0)	17(65.4)	21(84.0)	22(81.5)	32(74.4)
Race						
White	33(82.5)	83(68.6)	16(61.5)	19(76.0)	21(77.8)	27(62.8)
Black	7(17.5)	33(27.3)	10(38.5)	6(24.0)	4(14.8)	13(30.2)
Asian	0(0.0)	4(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.7)	3(7.0)
Other	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.7)	0(0.0)
North American	29(72.5)	86(71.1)	26(100.0)	14(56.0)	13(48.1)	33(76.7)
Baseline medication						
Oral corticosteroids	26(65.0)	89(73.6)	16(61.5)	20(80.0)	18(66.7)	35(81.4)
Antimalarials	25(63.0)	86(71.1)	17(65.4)	17(68.0)	20(74.1)	32(74.4)
ANA positive	39(97.5)	121(100.0)	26(100.0)	25(100.0)	27(100.0)	43(100.0)
SELENA-SLEDAI score, mean ± SD	10.8 ± 5.0	11.1 ± 5.5	10.7 ± 5.7	10.4 ± 4.2	10.4 ± 4.6	12.2 ± 6.4
≥ 1 BILAG score of A	11(27.5)	28(23.1)	3(11.5)	2(8.0)	10(37.0)	13(30.2)
≥ 2 BILAG scores of B and no BILAG scores of A	21(52.5)	55(45.5)	15(57.7)	14(56.0)	11(40.7)	15(34.9)
BILAG domain score of A						
General	1(2.5)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.3)
Musculoskeletal	5(12.5)	11(9.1)	2(7.7)	0(0.0)	1(3.7)	8(18.6)
Mucocutaneous	5(12.5)	10(8.3)	1(3.8)	1(4.0)	5(18.5)	3(7.0)
Renal	0(0.0)	7(5.8)	0(0.0)	1(4.0)	3(11.1)	3(7.0)
Hematologic	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.3)
BILAG domain score of B						
General	3(7.5)	22(18.2)	7(26.9)	4(16.0)	5(18.5)	6(14.0)
Musculoskeletal	25(62.5)	74(61.2)	18(69.2)	15(60.0)	19(70.4)	22(51.2)
Mucocutaneous	24(60.0)	66(54.5)	17(65.4)	16(64.0)	13(48.1)	20(46.5)
Renal	5(12.5)	7(5.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.7)	6(14.0)
Hematologic	5(12.5)	15(12.4)	1(3.8)	3(12.0)	4(14.8)	7(16.3)

* Except where indicated otherwise, values are the number (%) of patients. SLE=systemic lupus erythematosus; ITT=intent to treat; ANA=antinuclear antibody; SELENA-SLEDAI=Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment version of the SLE Disease Activity Index; BILAG=British Isles Lupus Assessment Group.

† Measured using a 4-gene panel of type I interferon (IFN)-inducible genes.

図4 Sifalimumab 第1相試験の患者割付配分

合計 161 人がエントリーし, placebo, Sifalimumab 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 10.0 mg/kg の合計 5 群に割り付けられた。

図5 Sifalimumab の薬物血行動態の解析

Sifalimumab の薬物血行動態の解析結果では投与 84 日目で定常状態となり、血中半減期は 19.9–29.1 日であった。また 0.3–10.0 mg/kg の間で容量依存的に血中濃度が変動することが確認された。

図6 Sifalimumab 投与後の I 型 IFN シグネチャーの推移
I 型 IFN シグネチャーの抑制化は sifalimumab 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg では同等であった。

図8 Ronalizumab 投与後の interferon-regulated gene (IRG) の変化

単回投与を左、複数回投与の IRG の変化を右に示す。その発現レベルが 10 mg/kg 投与群で最も強く抑制され、0.3 mg/kg 投与群ではほぼプラセボ群と変化がなかった。

tivating Factor (BAFF), and IFN α -inducible protein 10 (IP-10) 血清濃度も合わせて測定している。実薬群として 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg それぞれ静脈内投与と皮下投与群, 10 mg/kg 静脈投与群, プラセボ群と合わせ合計 7 群で評価した。有害事象の発現例のまとめを表 3 に示す。重篤有害事象はプラセボ群で 8.3%, 実薬群で 14.6% であった。そのうち重篤感染症は 3 mg/kg 静脈内投与群で 1 例のみで急性虫垂炎がみられた。さらに容量依存的に IRG レベルが変動するか確認した結果 (図 8), 単回および複数回投与によって, その発現レベルが 10 mg/kg 投与群で最も強く抑制され, 0.3 mg/kg 投与群ではほぼプラセボ群と変化がないことが示された。IFN が誘導するタンパク質の血清濃度を ISM Hi, Lo 群に患者を層別化したところ BLC, ITAC で有意差を認めたが, Rontalizumab 投与によって大きな変動はなかった (図 9)。この結果を受け, 現在第 II 相試験を施行中である。

図7 Sifalimumab 投与後の SELENA/SLEDAI 推移
試験中ステロイドを増量しない I 型 IFN シグネチャー高発現例では Placebo と比較して SLEDAI 値が低下した。

表3 Ronalizumab 第1相試験有害事象発現例のまとめ

	Placebo (n=12)	Ronalizumab						Total (n=48)
		0.3 mg/kg IV (n=8)	1 mg/kg IV (n=8)	1 mg/kg SC (n=8)	3 mg/kg IV (n=8)	3 mg/kg SC (n=8)	10 mg/kg IV (n=8)	
≥ 1 AE	11 (91.7)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	7 (87.5)	8 (100)	47 (97.9)
Grade 2 or higher	6 (50)	8 (100)	5 (62.5)	6 (75)	6 (75)	5 (62.5)	5 (62.5)	35 (72.9)
Grade 3 or higher	1 (8.3)	2 (25)	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25)	2 (25)	2 (25)	12 (25)
≥ 1 SAE	1 (8.3)	1 (12.5)	0	2 (25)	2 (25)	2 (25)	0	7 (14.6)
Drug-related AE								
≥ 1 drug-related AE within 24 hours	1 (8.3)	0	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25)	10 (20.8)
≥ 1 drug-related AE	2 (16.7)	1 (12.5)	5 (62.5)	4 (50)	4 (50)	3 (37.5)	3 (37.5)	20 (41.7)
Infection								
≥ 1 infection AE	9 (75)	7 (87.5)	7 (87.5)	7 (87.5)	7 (87.5)	5 (62.5)	6 (75)	39 (81.3)
Ratc of infections per patient-year (95% CI)	1.25 (0.9-1.8)	0.73 (0.4-1.3)	0.96 (0.6-1.6)	1.45 (0.9-2.3)	1.91 (1.3-2.8)	1.15 (0.7-2.0)	1.72 (1.1-2.6)	1.28 (1.1-1.5)
≥ 1 infection SAE	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.1)

* Except where indicated otherwise, values are the number (%) of patients. SAE = serious adverse event ; 95% CI = 95% confidence interval.

図9 interferon signature metric (ISM) scoresで層別化したIFN誘導蛋白質の濃度の比較
ISM Hi 群は Lo 群と比較して BLC, ITAC で濃度差を認めたが, Ronalizumab 投与によって大きな変動はなかった。

3. NNC 0152-0000-0001

NNC 0152-0000-0001 はヒト化抗 IFNαIgG1 モノクローナル抗体である。現在第 I 相試験中である。今後の結果が待たれる。

最後に

SLE における IFNα 阻害療法について概説した。SLE の予後は改善したものの、20 年予後や一般人と比較した年齢別死亡率は依然高く、未だ治療成績は十分でない。さらにステロイド療法によるダメージ

ジの蓄積が死亡率を増加させる事実から、新たな疾患修飾薬が待たれてきた。この IFN α を阻害するストラテジーが安全で有効性が期待できるのか、さらなる報告を待ちたい。

文 献

- 1) Vilcek, J. : Fifty years of interferon research : aiming at a moving target. *Immunity* **25** : 343–348, 2006.
- 2) 谷口克, ほか編 : 標準免疫学, 医学書院東京, 1997, pp. 310.
- 3) 宮坂信之, ほか編 : サイトカイン—state of arts, 医歯薬出版, 東京, 2004, pp. 5, 26, 35.
- 4) 高岡晃教, 柳井秀元 : 実験医学 **24** : 1525–1534, 2006.
- 5) Hooks, J.J., et al. : Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* **301** : 5–8, 1979.
- 6) Bennett, L., et al. : Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J. Exp. Med.*, **197** : 711–723, 2003.
- 7) Bennett, L., et al. : Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* **197** : 711–723, 2003.
- 8) Siegal, F.P., et al. : The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science*. **284** : 1835–1837, 1999.
- 9) Le Bon, A., et al. : Type 1 interferons potentially enhance humoral immunity and can promote isotype switching by stimulating dendritic cells in vivo. *Immunity* **14** : 461–470, 2001.
- 10) Jego, G., et al. : Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type 1 interferon and interleukin 6. *Immunity* **19** : 225–234, 2003.
- 11) Ronnblom, L., Elkon, K.B. : cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.* **6** : 339–347, 2010.
- 12) Sigurdsson, S., et al. : Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet* **76** : 528–537, 2005.
- 13) Graham, R.R., et al. : Three functional variants of IFN regulatory factor 5 (IRF5) define risk and protective haplotypes for human lupus. *Proc Nat Acad Sci USA* **104** : 6758–6763, 2007.
- 14) Kawasaki, A., et al. : Association of IRF5 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: support for a crucial role of intron 1 polymorphisms. *Arthritis Rheum.*, **58** : 826–834, 2008.
- 15) Michelle, P., et al. : Sifalimumab, a human anti-interferon- α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I randomized, controlled, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* **65** : 1011–1021, 2013.
- 16) Jacqueline, M.M., et al. : Safety and Pharmacodynamics of Rontalizumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* **64** : 3666–3676, 2012.