リウマチ性関節炎の発症ならびに病態とサイトカイン

松島 綱治*

Pathophysiological roles of cytokines in rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis(RA) is a chronic inflammatory disease of joint synovium. Several cytokines, including TNF alpha, IL 1, GM-CSF, IL 6, IL 8, MCAF/MCP-1, PDGF, and TGF beta have been detected in joint tissue as well as in synovial fluids from joint of RA. Possible roles of these cytokines in controlling pathophysiological state of RA joints was extensively discussed in this review article.

Kouji Matsushima*

key words : rheumatoid arthritis, pathogenesis, pathology, cytokines

リウマチ性関節炎(RA)は、関節滑膜の慢性炎症疾患であり、関節のびらん、変形、破壊を伴う。一般的には、中年期の女性に多く、全人口の1~3%の罹患率と推定されている。関節炎は滑膜の絨毛状肥大を伴い、光顕的には炎症性細胞の浸潤を伴う滑膜細胞の増殖像を示す。関節のびらんから関節の変形に向かう炎症の初期においては、毛細血管の透過性の亢進、浮腫、炎症細胞の浸潤を特徴とする血管炎を伴い、肥厚滑膜組織の軟骨組織への侵入が起こる(パンヌス形成)。パンヌス内浸潤好中球、マクロファージからは、軟骨、骨組織の破壊を引き起こす活性酸素、消化酵素、サイトカインなどが放出される。

サイトカインは、生体の免疫、炎症、造血反応などの宿主防御反応を中心的に制御するポリペプチド性の活性因子であり、種々の体細胞により産生される。現在、サイトカインの産生異常とさまざまな疾患との関連について議論されており、多くの炎症性疾患をサイトカイン産生異常病と捉える考えかたが一般的に受け入れられつつある。

本稿では、RAにおけるサイトカインの関与を示唆した最近の文献をoverviewするとともに、RA発症ならびに病態とサイトカインの関連について私見を述べてみたい。

RA 関節組織、関節液で検出されるサイトカイン

生物活性, radioimmunoassay, 酵素抗体法など

を用いてRA患者関節液中のさまざまなサイトカイン濃度が測定されている^{1~5)}。tumor necrosis factor alpha(TNF α), interleukin 1 alpha(IL 1 α), interleukin 1 beta(IL 1 β), granulocyte-macrophage colony stimulating factor(GM-CSF), interleukin 6(IL 6), interleukin(IL 8), monocyte chemotactic and activating factor(MCAF/MCP-1), platelet derived growth factor(PDGF), transforming growth factor beta(TGF β)などのRA関節液中でのサイトカイン濃度の上昇が報告されている。

一方、interferon gamma(IFN γ), interleukin 2(IL 2), interleukin 4(IL 4)などのリンパ球由来のサイトカインは、RA関節液中では検出されないか、非常に低濃度である。現在のところ、RA関節液中のinterleukin 1 receptor antagonist, 可溶性TNF受容体などのサイトカインナチュラルアンタゴニスト量を測定した報告は見当たらない。また、interleukin 10, ウイルス由来サイトカイン抑制因子, B15R(vaccinia/cowpox), BCRF-1(Epstein Barr virus)⁶⁾などの存在を調べた報告もいまのところはない。

IL 1 α , IL 1 β , IL 6, IL 8, MCAFなどのRA関節組織での産生は、免疫組織染色法, *in situ* hybridization法で直接証明されている^{7~9)}。これらのRA時に上昇するサイトカイン関節液中の量とRA病態は個々のケースで必ずしも相関するわけではないが、たとえば、Peiclらは、関節液中の好中球数とIL 8量、進行性の関節破壊とIL 8量が相関したと報告している⁴⁾。また、Brozikらは、RA関節液中ではIL 6量が上昇しており関

* Department of Pharmacology, Cancer Research Institute, Kanazawa University, 13-1, Takara-Machi, Kanazawa 920, Japan 金沢大学がん研究所薬理部

図 1 白血球の炎症部位への浸潤機構

節液中の IgM リウマチ因子量ならびに血清中の CRP 量と相関したと報告している⁵⁾。今後、症例数、疾患タイプを増やし、詳細な経過観察を行うなかで関節液中のサイトカイン量と RA 病態のさらに正確な関連が確立されるものと考えられる。現在のところ、RA 治療と *in vivo* サイトカイン産生量の変動を詳細に検索した報告はない。また、各サイトカインに対する特異的のアンタゴニストを用いてヒト RA 発症/病態におけるサイトカインの役割を *in vivo* で実証した報告もない。

サイトカイン産生細胞とその制御

RA 関節組織に存在するマクロファージ様滑膜細胞(type A)、線維芽細胞様滑膜細胞(type B)、血管内皮細胞、dendritic cell、軟骨細胞、骨芽球、破骨細胞、ならびに炎症性浸潤細胞としての好中球、マクロファージ、CD4+/CD8+T リンパ球がすべてサイトカインの産生細胞となりうる。RA の原因が細菌、マイコプラズマ、ウイルスであれ、一般的に抗原特異的免疫反応が惹起されるためには、抗原提示細胞(dendritic cells)によりヘルパーTリンパ球に抗原が提示され、Tリンパ球の活性化を通してサイトカインカスケードが稼働する必要がある。活性化ヘルパーTリンパ球からは、IL 2, IFN γ , TNF が産生され、周囲組織細

胞を活性化し、種々のサイトカイン産生を誘導する。IL 8 は好中球、MCAF は単球の浸潤を誘導し、浸潤白血球により炎症反応がさらに増幅される。とりわけ単球/マクロファージは、IL 8, IL 6, MCAF, GM-CSF 産生誘導性サイトカインとしての IL 1 と TNF の主な産生細胞としてサイトカインネットワークの中心細胞である。

一方、持続的抗原非特異的炎症反応が RA の原因だとしたら、Tリンパ球のレトロウイルス感染などによる autonomous なサイトカイン産生が起こり、これによりサイトカインカスケードが initiate することも考えられる。また、staphylococcal enterotoxin A(SEA)などの superantigen は必ずしもT細胞にのみ作用せず、直接 MHC class II 陽性滑膜細胞に作用して IL 6 と IL 8 産生誘導を起こすことが *in vitro* で認められている¹⁰⁾。PDGF は凝集血小板ならびに活性化マクロファージにより産生される。TGF β はほとんどすべての細胞により産生され、かつ血漿中にも大量に存在するが不活性型である。少なくとも活性化マクロファージは不活性型 TGF β を活性型 TGF β に転換するプロセッシング酵素を産生することが知られている。

表 1 白血球と血管内皮細胞上の主な接着因子

	別 名	counter-receptor	化 学 的 性 状
血管内皮細胞			
selectins			
P-selectin	CD62 GMP-14 PADGEM	sialylated glycoprotein	C-type lectin-, EGF-like- and immunoglobulin-like domains, transmembrane proteins
E-selectin	ELAM-1	Sialyl-Lewis ^x -antigen E-selectin ?	
Ig-superfamily			
ICAM-1	CD54	CD11a-CD18	immunoglobulin-like repeat regions
ICAM-2	---	CD11a-CD18 CD11b-CD18	
白血球			
integrins			
CD11a-CD18	LFA-1	ICAM-1 & -2	heterodimeric transmembrane proteins, Ca ²⁺ -coupled signaling cell activation increases avidity
CD11b-CD18	Mac-1, Mo-1	ICAM-1	
CD11c-CD18	p 150-95	ICAM-1	
selectin			
L-selectin	LAM-1, LECAM-1, LEC.CAM-1, Mel-14-, Leu 8-, TQ1- and DREG. 56- antigen	glycoprotein, E-selectin ?	rapidly shed after cell activation

炎症細胞の 関節組織/関節腔への 浸潤・遊走に 関与するサイトカイン

白血球が組織に浸潤するためには、前提として白血球上ならびに血管内皮細胞上に適切な接着因子が表現されていなければならない。

図 1 には好中球の浸潤機構を示した。好中球上の selectin(LECAM)とよばれる 接着因子と 血管内皮上の糖鎖(sialilated Lewis X)との結合を介して血流による shear stress 下でも結合が起こる。この結合はゆるいために血流に乗って好中球は血管内皮上を転がるように移動する(rolling)。その後、好中球の活性化により誘導される好中球上の integrin(LFA-1, Mac-1)とよばれる 接着因子と血管内皮細胞上の ICAM-1/2 分子との接合を介して強固な好中球と血管内皮細胞との接着が起こる。その後、好中球は血管内皮細胞間を通過、血管基底膜に一時停滞後、最終的に炎症反応の中心部位へ走化性運動により移動する。IL 1, TNF, IFN γ は、血管内皮細胞の ICAM-1 の表現を誘導し、種々の走化性因子は好中球上の Mac-1 の表現を増加し、LECAM の shedding を亢進する。

T リンパ球、単球の浸潤機構も本質的には同様だと考えられる。表 1 に現在まで知られている白血球と血管内皮細胞上の接着因子についてまとめておく。

in vitro において古くから特定の白血球が chemoattractant(走化性因子)の濃度勾配に沿って移動することがわかっている。これらの chemoattractant のなかには、細菌由来のフォルミルペプチド、補体成分 C5a, lipid mediator としての LTB₄, platelet activating factor などがよく知られている。近年, interleukin 8の精製¹¹⁾, 遺伝子クローニング¹²⁾を契機にして種々の白血球に対するポリペプチド性の chemotactic cytokine family (chemokine) の存在が明らかになった。表 2 にこのファミリーに属するサイトカインの概要について示す。

白血球の chemoattractant に対する nM レベルの濃度勾配認識機構ならびに走化性運動機構については不明な点も多いが、chemoattractant 受容体は共通して G 蛋白結合性で 7 カ所の細胞膜貫通部位を有するロドプシンタイプの受容体であるこ

表 2 Chemotactic cytokine family(Chemokines)

	ヒト	マウス	活性
染色体タイプ	4(q12-21) C-X-C IL 8	? C-X-C' ?	neutrophil, T lymphocyte, basophil chemotaxis
各サイトカイン名	gro α gro β gro γ PF4 β TG IP-10	MIP-2/KC gro β gro γ ? ? CRG-2	neutrophil chemotaxis neutrophil chemotaxis neutrophil chemotaxis neutrophil chemotaxis ? T lymphocyte chemotaxis
染色体タイプ	17(q11-12) C-C MCAF LD78 ACT2 RANTES I-309	11 C-C' JE MIB-1 α MIP-1 β ? TCA-3	monocyte chemotaxis stem cell growth inhibition ? monocyte eosinophil and T cell chemotaxis neutrophil chemotaxis(?)
各サイトカイン名

図 2 走化性因子刺激後の細胞内反応

とが明らかになりつつある^{13,14)}。

図 2 に示すように、chemoattractant の受容体への結合後細胞内では種々のカスケードイベント

が起こる。一方、 Ca^{2+} 細胞内濃度分布も急速に変化し、白血球は chemoattractant の方向に向かって偽足を伸ばす形で進展し、細胞後部は収縮する形で細胞を前へ押し出す¹⁵⁾。白血球の chemoattractant に対する反応は周期的で、受容体の磷酸化を通して機能的に down regulation を受ける。また、chemoattractant 受容体は急速なリガンド依存性の internalization を伴う down regulation ならび recycling system を有する¹⁶⁾。さらに、白血球が持続的に前進するためには、細胞外マトリックスからの detachment も周期的に起こることが必須であり、この機構への FK506 感受性のセリン/スレオニン phosphatase 活性を有する calcineurin の関与も示唆されている¹⁷⁾。

しかしながらいままで、いずれの chemoattractant についても *in vivo* 炎症時の白血球浸潤における直接の関与を証明した報告はない。筆者らは、最近、ウサギ IL 8 を遺伝子組換え法を用いて大腸菌で発現し、以前に作成したマウス抗ヒト IL 8 モノクローナル抗体がウサギ IL 8 と交差し、完全にその活性を中和することを見出した。この抗体をリポ多糖体(LPS)ならびに IL 1 α 惹起性モデルウサギ関節炎に関節内投与すると、炎症初期における好中球の LPS 投与関節部位への浸潤を完全に阻害し、関節炎の発症をブロックすることが判明した¹⁸⁾。

一方、吉永(熊本大学)らは、同様の LPS 誘導性ウサギ関節炎モデルにおいて IL 1 receptor

図3 LPS 誘発ウサギ関節炎モデルにおけるサイトカインネットワーク

antagonist の投与により70~75%白血球(好中球)の関節腔への遊走が阻止され, proteoglycan の損失を防ぐことができたと報告している¹⁹⁾。また, 吉永らは, 浸潤性好中球は IL 1 β のみならず LPS 投与 9 時間後には IL 1 receptor antagonist も IL 1 の200倍産生されると報告している。これらの実験事実は, 図3に示すような *in vivo* サイトカインカスケード反応を示唆する。LPS の関節内投与により IL 1 が産生され, この IL 1 により IL 8 産生誘導が起こり好中球の関節への浸潤, 浸潤活性化好中球による関節組織の破壊という図式である。IL 1 receptor antagonist は内因性の IL 1 抑制因子として重要だと推定されるが, 一方, IL 1 receptor antagonist 投与により完全に好中球浸潤を阻止できなかったことは, LPS による TNF α の産生誘導ならびに直接の IL 8 産生誘導の可能性も考えられる。

一般的に, 好中球は急性期炎症における微生物, immune complex などの貪食, NADPHoxylase による活性酸素の産生, myeloperoxidase, lysozyme, elastase, phospholipase A2, alkaline phosphatase, collagenase, gelatinase, cathepsins など種々の炎症反応ならびに組織破壊と関連する消化酵素の産生, LTB4, サイトカインの産生能を有する。単球/マクロファージは好中球の処理しきれない物質の貪食, 活性酸素の産生, acid hydrolase, neutral protease(elastase, collagenase, cathepsins など), phospholipase A2, prostaglandins, leukotrienes, plasminogen activator, procoagulant, plasminogen activator, サイトカイン産生能を有する。単球/マクロファージは, とりわけ抗原提示細胞としてTリンパ球と協調して免疫/炎症反応を増幅する。IL 8 chemotactic cytokine family に属する MCAF/MCP-1 は, 単球の関節組織への遊走に,

IL 8, RANTES, LD78 などはTリンパ球の遊走に関与する可能性が大きい, これらのサイトカインによるTリンパ球遊走の関与をいかなる動物実験モデルでも実証した報告はいまのところ見当たらない。

滑膜細胞の増殖, 軟骨/骨組織の破壊とサイトカイン

滑膜細胞の増殖, パンヌス形成は RA 病理像の特徴である。Bucala らは, RA 患者由来滑膜線維芽細胞が, *in vitro* にて spontaneous に線維芽細胞増殖因子を産生することを報告している²⁰⁾。抗体を使用して, これらの増殖因子にbasic fibroblast growth factor(bFGF), TGF β , GM-CSF, IL 1 β が含まれることが判明している。Goddard らは, 抗 TGF β 抗体が RA 由来滑膜細胞の *in vitro* の増殖を特異的に抑制したが, 抗 PDGF, EGF 抗体は抑制しなかったと報告している²¹⁾。また, Wahl らは, RA 関節液中には, 100 U 以上の IL 1 を thymocyte comitogenic assay 上抑制する TGF β が含まれるが, 同一の関節液が線維芽細胞の増殖を促進したと報告している²²⁾。一方, Kumkumian らは, RA 由来滑膜線維芽細胞の増殖を IL 1 と PDGF がプロスタグランジン合成阻害剤存在下では相乗的に亢進したが, プロスタグランジン合成阻害剤非存在下では, IL 1 は PDGF 誘導性滑膜線維芽細胞の増殖を阻害したと報告している²³⁾。

軟骨組織の破壊とサイトカインとの関連については, さまざまな報告がある。図4にその概要を示す。浸潤性マクロファージにより産生された IL 1 は, 滑膜線維芽細胞を刺激してプロスタグランジン介在性に urokinase type-plasminogen activator (u-PA) の産生を誘導する。u-PA は plasminogen を plasmin に転換し, plasmin は metalloprotease, stromelysin 前駆体を活性型に転換する。stromelysin により proteoglycan(link 蛋白)が分解/遊離する。なお, この現象は, 生きた軟骨細胞のみで起こるといわれている。IL 1 は, このほかにも軟骨細胞の proteoglycan core protein ならびに collagen 産生を抑制する。結合組織細胞は collagenase, stromelysin, gelatinase という3種類の metalloproteinase を産生するが, いずれの酵素も前駆体として合成され, trypsin,

図4 プロテオグリカン分野に作用するサイトカイン, 酵素カスケード

L: link
C: chondroitin
P: core protein
K: keratan sulfate
HA: hyaluronic acid

plasmin, kallikrein, cathepsin B などにより process される。また、これらの酵素は、tissue inhibitor of metalloproteinase により活性阻害を受け IL 1 はこの酵素の産生を亢進する。さらに、IL 1 は、滑膜細胞、軟骨細胞の procollagenase, prostromelysin の産生を亢進する。TNF は IL 1 と非常によく似た性状を示す²⁴⁾。

IL 1 は、滑膜細胞の type I, III collagen の産生を亢進し、IFNs は抑制する。TGFβ は、滑膜線維芽細胞の collagen 産生を亢進し、細胞増殖を促す一方、collagenase の産生を抑制する。また、TGFβ は、滑膜線維芽細胞の IL 1 による u-PA 産生を亢進する²⁵⁾。Hollander らは、RA 患者由来関節液による *in vitro* 軟骨組織の破壊が抗 IL 1α, IL 1β, もしくは TNF 抗体によりブロックできたが、リコンビナント IL 1α, IL 1β, TNFα の併用では軟骨組織の破壊は起こらなかったと報告している²⁶⁾。このことは、これらのサイトカイン以外に関節液中に軟骨破壊誘導因子が存在することを示唆する。IL 1 はさらにマクロファージの軟骨組織への接着を亢進し、かつ浸潤を促すと報告されている²⁷⁾。

In vitro において parathyroid hormone, 1,25-dihydroxy vitamin D, PGE/F のみならず PDGF, EGF, TGFα, TGFβ, IL 1, TNF などのサイトカインが骨吸収を誘導し、collagen, osteonectin の

合成を抑制する。サイトカインの作用は、破骨細胞に対する直接作用ではなく骨芽球を介し、骨芽球由来の可溶性因子が破骨細胞を活性化することによるといわれている。この可溶性因子が IL 6 なのかどうか興味あるところである。一方、IFNγ はこの作用を抑制する²⁴⁾。

結 語

以上述べたように、RA 関節組織細胞、炎症性浸潤細胞は、TNFα, IL 1, GM-CSF, IL 6, IL 8, MCAF/MCP-1, PDGF, TGFβ などのサイトカインを産生し、RA の滑膜組織細胞の増殖、軟骨/骨組織破壊などの病態を直接/間接的に制御していることが判明してきている。現在のところ、RA の発症原因については不明だが、サイトカインのナチュラルアンタゴニスト、人工的にデザインされたアンタゴニスト、サイトカイン産生抑制機構解析を通した新たな産生抑制剤などを用いた RA 治療方法の開発が期待される。

文 献

- 1) Kahle, P., Saal, J.G., Schaudt, K., Zacher, J., Fritz, P., Pawelec, G.: Determination of cytokines in synovial fluids: correlation with diagnosis and histomorphological characteristics of synovial tissue. *Ann. Rheum. Dis.* 51: 731-734, 1992.
- 2) Brennan, F.M., Maini, R.N., Feldmann, M.: TNF alpha, a pivotal role in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 31: 293-298, 1992.
- 3) Endo, H., Akahoshi, T., Takagishi, K., Kashiwazaki, S., Matsushima, K.: Elevation of interleukin 8 (IL 8) levels in fluids of patients with rheumatoid arthritis and induction by IL 8 of leukocyte infiltration and synovitis in rabbit joints. *Lymphokine and Cytokine Research* 10: 245-252, 1991.
- 4) Peicl, P., Ceska, M., Effenberger, F., Haberhauer, G., Broell, H., Lindley, I.J.: *Scand. J. Immunol.* 34: 333-339, 1991.
- 5) Brozik, M., Rosztoczy, I., Meretey, K., Balint, G., Gaal, M., Balogh, Z., Bart, M., Mituszova, M., Velics, V., Falus, A.: Interleukin 6 levels in synovial fluids of patients with different arthritides: correlation with local IgM rheumatoid factor and systemic acute phase protein production. *J. Rheumatol.* 19: 63-68, 1992.
- 6) Gooding, L.R.: Virus proteins that counteract host immune defenses. *Cell* 71: 5-7, 1992.
- 7) Wood, N.C., Symons, J.A., Dickens, E., Duff, G.W.: *In situ* hybridization of IL 6 in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 87: 183-189, 1992.

- 8) Koche. A.E., Kunkel, S.L., Burrows. J.C., Evanoff, H.L., Haines, G.K., Pope, R.M., Strieter, R.M.: Synovial tissue macrophage as a source of the chemotactic cytokine IL 8. *J. Immunol.* 147: 2187-2195, 1991.
- 9) Villinger. P.M., Terkeltaub., R., Lotz, M.: Production of monocyte chemoattractant protein-1 by inflamed synovial tissue and cultured synoviocytes. *J. Immunol.* 149: 722-727, 1992.
- 10) Mourad, W., Mehindate, K., Schall, T.J., McColl, S.R.: Engagement of major histocompatibility Complex class II molecules by superantigen induces inflammatory cytokine gene expression in human rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *J. Exp. Med.* 175: 613-616, 1992.
- 11) Yoshimura, T., Matsushima, K., Tanaka, S., Robinson, E.A., Appella, E., Oppenheim, J.J., Leonard. E.J.: Purification of human monocyte derived neutrophil chemotactic factor that shares sequence homology with other host defense cytokines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:9233-9237, 1987.
- 12) Matsushima. K., Morishita, K., Yoshimura, T., Lavu, S., Kobayashi, Y., Lew, W., Appella, E., Kung, H.-F., Leonard, E.J., Oppenheim, J.J.: Molecular cloning of a human monocyte derived neutrophil chemotactic factor(MDNCF) and the induction of MDNCF mRNA by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J. Exp. Med.* 167: 1883-1893, 1988.
- 13) Holmes, W.E., Lee, e, Kuang, W.J., Rice, G., Wood, W. I.: Structure and functional expression of a human interleukin 8 receptor. *Science.* 253: 1278-1280, 1991.
- 14) Murphy, P.M., Tiffany, H.L.: Cloning of complementary DNA encoding a functional human interleukin 8 receptor. *Science* 253: 1280-1283, 1991.
- 15) Caterina, M.J., Devreotes, P.N.: Molecular insights into eukaryotic chemotaxis. *FASEB J.* 5: 3078-3085, 1991.
- 16) Samanta, A.K., Oppenheim, J.J., Matsushima, K.: Interleukin 8(MDNGF)dynamically regulates its own receptor expression on human neutrophils. *J. Biol. Chem.* 265: 183-189, 1989.
- 17) Hendey, B., Klee, C.B., Maxxfield, F.R.: Inhibition of neutrophil chemokinesis on vitronectin by inhibitions of calcineurin *Science* 258: 296-299, 1992.
- 18) Harada, A., Sekido, N., Kuno, K., Akiyama, M., Kasahara, T., Nakanishi, I., Mukaida, N., Matsushima, K.: Expression of recombinant rabbit interleukin 8(IL 8)in *Escherichia coli* and establishment of the essential involvement of IL 8 in recruiting neutrophils into ipopolysaccharideinduced inflammatory site of rabbit skin. *J. Immunol.*(submitted).
- 19) Matsukawa, A., Ohkawara, S., Yoshinaga, M.: Role of IL 1 and IL 1 ra in pathogenesis of LPS-induced arthritis in rabbits. *International Symposium of Molecular Cell Biology of Macrophages*, 1992, (abstract).
- 20) Bucala, R., Ritchin, C., Winchester, R., Cerami, A.: Constitutive production of inflammatory and mitogenic cytokines by rheumatoid synovial fibroblasts. *J. Exp. Med.* 173: 569-574, 1991.
- 21) Goddard, D.H., Grossman, S.L., Moore, M.E.: Autocrine regulation of rheumatoid arthritis synovial cell growth *in vitro*. *Cytokine* 2: 149-155, 1990.
- 22) Wahl, S.M., Allen, J.B., Wong, H.L., Dougherty, S.F., Ellingsworth, L.R.: Antagonistic and agonistic effects of transforming growth factor beta and IL 1 in rheumatoid synovium. *J. Immunol.* 145: 2514-2519, 1990.
- 23) Kumkumian, G.K., Lafyatis, R., Remmers, E.F., Case, J.P., Kim, S.J., Wilder, R.L.: Platelet derived growth factor and IL 1 interactions in rheumatoid arthritis. Regulation of synoviocyte proliferation, prostaglandin production, and collagenase transcription. *J. Immunol.* 143:833-837, 1989.
- 24) Saklatvala, J.: Interleukin 1 and connective tissue. In *Research monographs in cell and tissue physiology* 16. Edt. by Dingle, J.T., and Gordon, J.L. Elsevier, Amsterdam, Holland, 1989, p 143-162.
- 25) Hamilton, J.A., Piccoli, D.S., Leizer, T., Butler, D.M., Croatto, M., Royston, A.K.: Transforming growth factor beta stimulates urokinase-type plasminogen activator and DNA synthesis, but not prostaglandin E2 production, in human synovial fibroblasts. *Poc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 7180-7184, 1991.
- 26) Hollander, A.P., Atkins, R.M., Eastwood, D.M., Dieppe, P.A., Elson, C.J.: Human cartilage is degraded by rheumatoid arthritis synovial arthritis synovial fluid but not by recombinant cytokines *in vitro*. *Clin. Exp. Immunol.* 83: 52-57, 1991.
- 27) Ishikawa, H., Ohno, O., Saura, R., Matsubara, T., Kuroda, T., Hirohata, K.: Cytokine enhancement of monocyte/synovial cell attachment to the surface of cartilage: a possible trigger of pannus formation in arthritis. *Rheumtol. Int.* 11: 31-36, 1991.