慢性関節リウマチにおける IL-17

小竹 茂・鎌谷直之*

review article

INFLAMMATION AND REGENERATION

A mechanism of IL-17 action in the rheumatoid arthritis

Interleukin(IL)-17 is a newly discovered T cell-derived cytokine whose role in osteoclast development has not been fully elucidated. Treatment of co-cultures of mouse hemopoietic cells and primary osteoblastic cells with recombinant human IL-17 induced the formation of multinucleated cells, which satisfied major criteria of osteoclasts such as tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) activity, calcitonin receptors, and pit formation on dentine slices. Direct interaction between osteoclast progenitors and osteoblasts was required for osteoclastogenesis induced by IL-17, which was completely inhibited by adding indomethacin or NS 398, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 (COX-2). Adding IL-17 increased prostaglandin E₂ (PGE₂) synthesis both in co-cultures of bone marrow cells and osteoblastic cells and in single cultures of osteoblastic cells, but not in single cultures of bone marrow cells. In addition, IL-17 dose-dependently induced expression of osteoclast differentiation factor (ODF) mRNA in osteoblastic cells. ODF is a membrane-associated protein, which transduces an essential signal(s) to osteoclast progenitors for differentiation into osteoclasts. Osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF), a decoy receptor of ODF, completely inhibited IL-17-induced osteoclast differentiation in the co-cultures. Levels of IL-17 in synovial fluids were significantly higher in rheumatoid arthritis (RA) patients than osteoarthritis (OA) patients ($p < 0.0001$). Anti-IL-17 antibody significantly inhibited OCL formation in the co-cultures with culture media of RA synovial tissues. These findings suggest that IL-17 first acts on osteoblastic cells, which stimulates both COX-2-dependent PGE₂ synthesis and ODF gene expression, which in turn induce differentiation of osteoclast progenitors into mature osteoclasts. IL-17 may be involved in osteoclastic bone resorption in RA patients. It has been reported that IL-17 also produce many factors inducing degradation cartilage in RA. Therefore, IL-17 may play a pivotal role in joint destruction in RA.

Rec. 4/10/2001, pp 185~192

Shigeru Kotake・Naoyuki Kamatani*

key words : rheumatoid arthritis, osteoclast, IL-17, RANKL/ODF, OPG/OCIF

筆者らは1990年より慢性関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) の病態において破骨細胞の役割に注目し研究をつづけてきた¹⁾. 1997~8年ごろに破骨細胞分化の分子機構が解明

され、ここ数年、RAの関節破壊における破骨細胞の役割に関する報告は年々増加している^{2~7)}. IL-17はT細胞が産生する新規のサイトカインであり、その機能は徐々に明らかになりつつある。これまで、RAの関節液にはIL-2, IFN γ などのT細胞由来のサイトカインは通常のELISAでは検出感度以下であった。

今回、筆者らはRA患者の関節液においてT細胞由来のIL-17の増加を通常のELISAで測定す

* Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター

Offprint requests to : Shigeru Kotake, MD, PhD Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University, 10-22 Kawada-cho, Shinjuku-ku Tokyo 162-0054, Japan

ることができ、さらに滑膜組織における IL-17 産生細胞を明らかにした⁸⁾。IL-17 が骨芽細胞の破骨細胞分化因子(RANKL/ODF/TRANCE/OPGL)(表1)の発現を促進させることにより、破骨細胞の分化を強力に誘導することをも明らかにした⁸⁾。さらに、RA の滑膜培養上清および関節液には実際破骨細胞の形成を促進する活性のある IL-17 が存在した⁸⁾。したがって、T 細胞が破骨細胞の分化を促進し、RA の関節破壊に関与している可能性を示すことができた⁸⁾。最近、T 細胞が RANKL/ODF を発現し、直接破骨細胞の分化を促進し、RA の関節破壊に関与している可能性があることを、筆者らおよびいくつかのグループが明らかにしている⁹⁻¹²⁾。

以上の結果は、免疫系による骨代謝への関与という点からも非常に興味深い。最近 Choi らにより osteoimmunology という用語も提唱されている¹³⁾。本稿では、RA の病態における IL-17 の役割について、最新の知見にふれつつ、筆者らの結果を中心に概説してみたい。

IL-17 とは

(1) IL-17 の cloning

1993 年、Rouvier らは subtractive hybridization approach 法を用いて T cell hybridoma から murine cytotoxic T lymphocyte associated antigen-8(mCTLA 8)を cloning した¹⁴⁾。興味深いことに、この CTLA 8 は herpesvirus saimiri (HVS)の open reading frame 13(HVS 13)の amino acid sequence に 57%の相同性を示していた。リコンビナントの HVS 13 と mCTLA 8 は サイトカイン様の活性を呈し、1995 年、Yao らは mCTLA を IL-17 と、そして HSV 13 を viral IL-17(vIL-17)と命名することを提唱していた¹⁵⁾。そして同年、Yao らはヒト IL-17(hIL-17)を cloning した。IL-17 は 15 kDa の蛋白であり homodimer を形成し 30 kDa となり、リコンビナントの hIL-17 が線維芽細胞による IL-6 と IL-8 の産生を促進することを明らかにした¹⁶⁾。ほぼ同時期に、Fossiez らも hIL-17 を cloning し、hIL-17 は CD 4⁺, CD 45 RO⁺の活性化メモリー T 細胞

から産生されること、hIL-17 が上皮細胞、内皮細胞そして RA の線維芽細胞様滑膜細胞を刺激して IL-6, IL-8, GM-CSF, PGE₂の産生を促進すること、また CD 34⁺細胞の増殖を維持し、好中球への分化を促進することを示し、IL-17 は、① T 細胞依存の炎症反応の early initiator であり、また ② 免疫系と造血系をつなぐサイトカインネットワークの要素のひとつであることを報告した¹⁷⁾。また mIL-17 は $\alpha\beta$ TCR⁺, CD 4⁻, CD 8⁻の T cell にも発現されている¹⁸⁾。

(2) IL-17 受容体

IL-17 は、比較的少数の細胞のみが発現しているのに対して、IL-17 の受容体(IL-17 R)は ubiquitously に発現している。興味深いことに、IL-17 R は他のいかなる受容体ファミリーとも相同性をもっていない^{14,19)}。

(3) IL-17 と Th 1/Th 0 細胞

Aarvak らは、RA 患者の滑膜または関節液の T 細胞クローンの産生するサイトカインを測定し、IL-17 は Th 1 または Th 0 細胞により産生され Th 2 細胞からは産生されないことを示した。さらに Th 2 細胞も Th 1 細胞に変わると IL-17 を産生するようになることも示された²⁰⁾。Infante-Duarte らはライム病の病因となる *Borrelia burgdorferi* の刺激により誘導される Th 細胞を検討し、IL-17 産生 Th 細胞は同時に TNF α および GM-CSF をも産生しており Th 1, Th 2 のいずれにも分類されないことを報告している²¹⁾。

(4) 強皮症における IL-17

Kurasawa らは強皮症患者の末梢血および皮膚病変部の T 細胞における IL-17 の産生が亢進していることを示しており、この IL-17 が線維芽細胞の増殖、IL-1 の産生、そして血管内皮細胞における接着分子の発現に関与していることを示唆している²²⁾。

(5) 呼吸器疾患における IL-17

IL-17 は気管上皮細胞の IL-8 および macrophage inflammatory protein-2(MIP-2)の産生を促進し、好中球の migration を増加させる。つまり活性化された T 細胞が proinflammatory

表 1 RANKL, RANK, OPG のさまざまな名称(文献²⁸⁾より引用)

Acronym	Synonym
Ligand	
ODF	Osteoclast differentiation factor
OPGL	Osteoprotegerin ligand
RANKL	RANK ligand
TRANCE	TNF-related activation-induced cytokine
SOFA	Stromal osteoclast-forming activity
TNFSF-11	TNF superfamily 11
Receptor	
RANK	Receptor activator of NF- κ B
ODAR	Osteoclast differentiation and activation receptor
TNFRSF-11A	TNF superfamily receptor 11A
Decoy receptor	
OPG	Osteoprotegerin
OCIF	Osteoclastogenesis inhibitory factor
TR-1	TNF receptor-like molecule 1
FDCR-1	Follicular dendritic receptor 1
TNFRSF-11B	TNF superfamily receptor 11B

cytokine としての IL-17 を産生し、気道経の好中球の recruitment を促進するという新たな機序が示された²³⁾。さらに IL-17 は腹膜内皮細胞から好中球に特異的なケモカインの産生を促進し、腹腔への好中球の浸潤にも影響を与えることが示されている²⁴⁾。

(6) 消化器疾患における IL-17

これまで *Helicobacter pylori* に関連した急性炎症性反応においては IL-8 が関与していることが報告されていた。Luzza らは *Helicobacter pylori* に感染した胃粘膜では IL-17 の産生が亢進しており、この IL-17 が IL-8 の発現を促進することを示し、IL-17 が胃炎の病態にも関与していることを報告している²⁵⁾。

破骨細胞分化の分子機構

破骨細胞の分子機構は 1997 年ごろより急速に解明が進んだ。この項ではその分子機構について簡単に概説してみたい。

(1) 破骨細胞形成抑制因子(osteoprotegerin : OPG/osteoclastogenesis inhibitory factor : OCIF)の発見

1997 年、雪印乳業のグループは破骨細胞形成を抑制する新しい因子の遺伝子クローニングに成功

した²⁶⁾。彼らはヒト胎児肺線維芽細胞株 IMR-90 の培養上清より、破骨細胞形成(ST 2 細胞とマウス脾臓由来の血液細胞の共存培養系)の阻害活性を指標にして OCIF の精製を行い、その遺伝子を単離した。一方、カナダのアムジェン社のグループは OCIF と全く同一の物質(OPG)の cDNA クローニングに成功し、この遺伝子を過剰に発現させたトランスジェニックマウスの骨に異常が認められ、破骨細胞が形成されないため大理石骨病の症状を呈することを報告した²⁷⁾。骨を防御する因子として命名された OPG を統一名称として使用することが、最近、米国骨代謝学会で決議された²⁸⁾(表 1)。

OPG は TNF 受容体ファミリーに属する蛋白質であり、OPG の N 末端領域には他の TNF 受容体ファミリーと同様に 4 カ所のシステインに富んだ領域が存在している。また、OPG は TNF 受容体ファミリーであるものの、これらの受容体に共通して存在する膜貫通領域が存在しない分泌性の蛋白質である。

図 1 破骨細胞の形成と機能を調節する骨芽細胞の作用

(2) OPG の作用機序の解明…破骨細胞分化因子(receptor activator of NF- κ B ligand: RANKL/osteoclast differentiation factor: ODF)の同定

さらに、OPG が結合するリガンドとして、TNF ファミリーに属する膜結合蛋白質の cDNA がクローニングされ、この分子こそ破骨細胞分化因子 (ODF) そのものであることが明らかとなった。ODF は 316 個のアミノ酸からなる細胞膜貫通領域を有する TNF ファミリーに属する蛋白質である²⁹⁻³²⁾。骨芽細胞における ODF 遺伝子の発現は、破骨細胞の分化を促進する因子である活性型ビタミン D、副甲状腺ホルモン、IL-11 などの刺激によって著しく増加した。また、ODF の細胞内領域と膜貫通領域を欠如した可溶性 ODF を遺伝子工学的に作製し、破骨細胞分化誘導活性をマウスあるいはヒトの血液細胞の培養系を用いて調べたところ、骨芽細胞の非存在下でも可溶性 ODF と M-CSF の添加によって破骨細胞が多数形成された。これらの破骨細胞形成促進活性は OPG の添加によって完全に阻害された²⁹⁾。

ODF の真の受容体は、すでに報告されていた RANK とよばれる TNF 受容体ファミリーに属する膜結合蛋白質であることが種々の実験により証明された³³⁾。したがって現在、ODF は RANK リガンド (RANKL) という名称で統一されつつある²⁸⁾(表 1)。

一方、OPG は RANKL のおとり受容体 (decoy receptor) として RANKL の真の受容体である RANK と競合し、RANK よりもはるかに高い親和性で RANKL に結合することにより、RANKL の活性を抑制することが明らかとなった³³⁾。

(3) 破骨細胞の分化から活性化まで支配する RANKL/ODF

骨芽細胞は破骨細胞前駆細胞の破骨細胞への分化過程のみならず、単核破骨細胞の融合と延命そして成熟破骨細胞の活性化の過程にも重要であり、両者の直接接触が必須である。RANKL は、これらの破骨細胞分化と機能発現のすべての過程に関与していることが明らかとなった³⁴⁾(図 1)。一方、先天的に M-CSF 産生が欠如しているため大理石骨病を呈する *op/op* マウス由来の骨芽細胞

図2 想定される IL-17 の破骨細胞形成機構(文献⁸⁾より引用)

胞を用いた実験から、破骨細胞の分化過程において必須因子である M-CSF は、成熟破骨細胞の活性化の過程には必ずしも必要でないことが示された³⁴⁾(図 1)。

IL-17 による破骨細胞形成誘導

筆者らは IL-17 の破骨細胞の分化誘導過程における役割につき検討した⁸⁾。破骨細胞の形成はマウスの骨芽細胞と骨髄細胞を用いた共存培養系においてリコンビナント hIL-17 の効果を検討した。その結果、IL-17 は骨芽細胞に作用し PGE₂ 産生を増加させ、さらに RANKL/ODF の発現を促進することによって破骨細胞の分化を誘導することが明らかとなった⁸⁾。

RA における IL-17(図 2)

(1) RA 患者滑膜における IL-17 の発現

明らかな関節腫脹を認めた RA 患者 43 例、変形性関節症(OA)9 例、外傷 4 例、および痛風発作 7 例より関節液を得た。これらの関節液中の IL-17 濃度を ELISA 法にて測定した。人工膝関節置換術時に得られた関節滑膜において、免疫染色法にて抗ヒト IL-17 抗体を用い IL-17 の発現につき組織学的観察を行った。

関節液中の IL-17 濃度は OA 例に比し RA 患者のほうが有意に高値であり ($p < 0.0001$)、また

OA 例、外傷例に比し痛風発作例のほうが有意に高値であった(各, $p = 0.0007$)。RA 患者の滑膜には抗ヒト IL-17 抗体で染色される細胞が存在した。また 2 重染色による免疫染色法により、CD 4⁺, CD 45 RO⁺ のメモリー T 細胞が IL-17 を産生していることが示された。さらに、IL-17 を比較的高濃度含む滑膜の培養上清、および関節液は破骨細胞の形成を誘導し、その活性は抗 IL-17 抗体により抑制された。

以上より、RA 患者の関節において T 細胞が IL-17 により破骨細胞の分化の促進および骨吸収に関与している可能性が示唆された⁸⁾(図 2)。

(2) 滑膜細胞と IL-17

Chabaud らは、IL-17 は滑膜の線維芽細胞からの IL-6 と leukemia inhibitory factor(LIF)の産生を促進し、その活性は Th2 サイトカインで制御されることを示した³⁵⁾。また、低濃度の IL-1 β と IL-17 を同時に添加すると、IL-6 の産生を相乗的に、LIF の産生を相加的に促進した。IL-4 と IL-13 は、IL-17 により誘導された IL-6 産生を軽度促進するが、IL-17 により誘導された LIF 産生は抑制した。IL-10 は IL-6 産生に対しては抑制したが、LIF 産生には効果がなかった。

以上の結果より、RA では単球由来の IL-1 と T 細胞由来の IL-17 が低濃度で滑膜細胞を刺激し、滑膜を proinflammatory パターンに導き、それは

図3 慢性関節リウマチにおける関節破壊におけるIL-17の役割(対献⁴⁰⁾より引用)

Th2 サイトカインにより制御されることが示された³⁵⁾。さらに、Chabaud らは滑膜の器官培養で spontaneously に IL-17 は産生されており、IL-4 と IL-13 はその産生を抑制することを示した³⁶⁾。また Lubberts らはコラーゲン誘発関節炎マウスに IL-4 の gene therapy を行うと、滑膜における IL-17 と RANKL/ODF の発現が抑制され、骨吸収を軽減できることを示しており、この治療では関節炎を抑制せず骨びらんを防いでいる³⁷⁾。

(3) マクロファージと IL-17

リコンビナント hIL-17 はヒトマクロファージの IL-1 β と TNF α の産生を促進する。また IL-6, PGE₂, IL-10, IL-12, IL-1 R antagonist, そして stromelysin の産生をも促進する。また IL-4 と IL-10 はマクロファージの IL-1 β の産生を抑制する。これらの結果より IL-17 はマクロファージに作用し、炎症反応の開始と維持に中心的な役割を果たしていることが示唆された³⁸⁾。

(4) RA において IL-15 が IL-17 の産生を促進する

Zilolkowska らは、IL-15 と IL-17 の濃度が

RA の関節液において上昇しており、両者は強い正の相関を示すこと、IL-15 は IL-2 と同様に末梢血単核球(PBMC)の IL-17 の産生を促進すること、そしてこの IL-15 の刺激による IL-17 の産生は cyclosporin A およびステロイドにより抑制されることを示した³⁹⁾。したがって、RA において IL-15 が IL-17 の産生を促進する可能性が示された。

(5) MMP と IL-17

Jovanovic らは、RA の関節液より生物学的活性をもった IL-17 が検出されること、IL-17 が単球/マクロファージに誘導する MMP-9 の産生は内因性の PGE₂ 合成に依存していること、またこの MMP-9 産生は autocrine 的な TNF α の刺激に依存しており、IL-1 β とは関係ないことが明らかにされた⁴⁰⁾。したがって IL-17 は単球/マクロファージの MMP-9 の産生を促進し、RA における関節破壊に関与している可能性が示唆された。

(6) 軟骨と IL-17

軟骨において IL-17 が nitric oxide の産生を促進することが報告されている^{41~43)}。さらに IL-17 が軟骨細胞のプロテオグリカン合成を抑制するこ

と、そしてこの抑制効果は IL-4 によって減弱する⁴⁴⁾。したがって、IL-17 は軟骨の破壊にも IL-1 様の機序で関与している可能性がある。一方、Dudler らは IL-17 は IL-1 とは異なり、軟骨におけるプロテオグリカンの合成には影響を与えず分解のみを促進することを示している⁴⁵⁾。

図 3 は以上概説した RA の関節破壊における IL-17 の関与を表している⁴⁰⁾。

おわりに

10 年前、筆者らが RA の病態における破骨細胞について研究をはじめたころは、今日のように破骨細胞が注目されるようになるとは予想することは難しかった。しかし近年、破骨細胞の分化・活性化の機序が急速に解明されつつあり、今後は破骨細胞の分化・活性化の制御による RA の治療への応用が期待される。

文 献

- 1) Kotake S, Higaki M, Sato K et al.: Detection of myeloid precursors (granulocyte/macrophage colony forming units) in the bone marrow adjacent to rheumatoid arthritis joints. *J Rheumatol* 19: 1511-1516, 1992.
- 2) Kotake S, Sato K, Kim K-J et al.: Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res* 11: 88-95, 1996.
- 3) Gravalles EM, Manning C, Tsay A et al.: Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 43: 250-258, 2000.
- 4) Takayanagi H, Iizuka H, Juji T et al.: Involvement of receptor activator of nuclear factor κ B ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43: 259-269, 2000.
- 5) Shigeyama Y, Pap T, Kunzler P et al.: Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43: 2523-2530, 2000.
- 6) Romas E, Bakharevski O, Hards DK et al.: Expression of osteoclast differentiation factor at sites of bone erosion in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 43: 821-826, 2000.
- 7) Tsuboi H, Kaneko M, Tomita T et al.: Expression and localization of osteoclast differentiation factor in destructive joints of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43: S 353, 2000.
- 8) Kotake S, Udagawa N, Takahashi N et al.: IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 103: 1345-1352, 1999.
- 9) Kotake S, Udagawa N, Hakoda N et al.: Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: Possible role of T cells on bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* (in press).
- 10) Kong Y-Y, Feige U, Sarosi I et al.: Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjacent arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 402: 304-309, 1999.
- 11) Horwood NJ, Kartsogiannis V, Quinn JMW, Romas E, Martin TJ, Gillespie MT: Activated T lymphocytes support osteoclast formation in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 265: 144-150, 1999.
- 12) Shinoda K, Sugiyama E, Taki H, Harada S, Kobayashi M: Synovial T cells are capable of differentiating osteoclast-like cells from rheumatoid synovial macrophages. *Arthritis Rheum* 43: S 206, 2000.
- 13) Arron JR, Choi Y: Bone versus immune system. *Nature* 408: 535-536, 2000.
- 14) Rouvier E, Luciani M-F, Mattei M-G et al.: CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a *Herpesvirus saimiri* gene. *J Immunol* 150: 5445-5456, 1993.
- 15) Yao Z, Painter SL, Fanslow WC et al.: Human IL-17: A novel cytokine derived from T cells. *J Immunol* 155: 5483-5486, 1995.
- 16) Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF et al.: Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity* 3: 811-821, 1995.
- 17) Fossiez F, Djossou O, Chomarat P et al.: T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 183: 2593-2603, 1996.
- 18) Kennedy J, Rossi DL, Zurawski SM et al.: Mouse IL-17: a cytokine preferentially expressed by $\alpha\beta$ TCR+CD 4-CD 8-T cells. *J Interferon Cytokine Research* 16: 611-617, 1996.
- 19) Spriggs MK: Interleukin-17 and its receptor. *J Clin Immunol* 17: 366-369, 1997.
- 20) Aarvak T, Chabaud M, Miossec P et al.: IL-17 is produced by some proinflammatory Th 1/Th 0 cells but not by Th 2 cells. *J Immunol* 162: 1246-1251, 1999.
- 21) Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC et al.: Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol* 165: 6107-6115, 2000.
- 22) Kurasawa K, Hirose K, Sano H et al.: Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 43: 2455-2463, 2000.
- 23) Laan M, Cui Z-H, Hoshino H et al.: Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways. *J Immunol* 162: 2347-2352, 1999.
- 24) Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A et al.: IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration.

- tion through the release of GRO α chemokine from mesothelial cells. *J Immunol* 165 : 5814-5821, 2000.
- 25) Luzzza F, Parrello T, Monteleone G et al. : Up-regulation of IL-17 is associated with bioactive IL-8 expression in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *J Immunol* 165 : 5332-5337, 2000.
 - 26) Tsuda E, Goto M, Mochizuki S et al. : Isolation of novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 234 : 137-142, 1997.
 - 27) Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. : Osteoprotegerin : a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89 : 309-319, 1997.
 - 28) The American Society for Bone and Mineral Research President's Committee on Nomenclature : Proposed standard nomenclature for new tumor necrosis factor family members involved in the regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 15 : 2293-2296, 2000.
 - 29) Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. : Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 3597-3602, 1998.
 - 30) Wong BR, Rho J, Arron J et al. : TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activate c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 272 : 25190-25194, 1997.
 - 31) Anderson DA, Maraskovsky E, Billingsley WL et al. : A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 390 : 175-179, 1997.
 - 32) Lacey DL, Timms E, Tan H-L et al. : Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 93 : 165-176, 1998.
 - 33) Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K et al. : RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 253 : 395-400, 1998.
 - 34) Jimi E, Akiyama S, Tsurukai T et al. : Osteoclast differentiation factor(ODF) acts as a multifunctional regulator in murine osteoclast differentiation and function. *J Immunol* 163 : 434-442, 1999.
 - 35) Chabaud M, Fossiez F, Taupin J-L et al. : Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol* 161 : 409-414, 1998.
 - 36) Chabaud M, Durand JM, Buchs N et al. : Human interleukin-17. A Tcell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 42 : 963-970, 1999.
 - 37) Lubberts E, Joosten LAB, Chabaud M et al. : IL-4 gene therapy for collagen arthritis suppressed synovial IL-17 and osteoprotegerin ligand and prevents bone erosion. *J Clin Invest* 105 : 1697-1710, 2000.
 - 38) Jovanovic DV, Battista JAD, Martel-Pelletier J et al. : IL-17 stimulate the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-1 β and TNF- α , by human macrophages. *J Immunol* 160 : 3513-3521, 1998.
 - 39) Zilolowska M, Koc A, Luszczkiewicz G et al. : High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients : IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J Immunol* 164 : 2832-2838, 2000.
 - 40) Jovanovic DV, Martel-Pelletier J, Di Battista JA : Stimulation of 92-kd gelatinase(matrix metalloproteinase 9) production by interleukin-17 in human monocyte/macrophages. *Arthritis Rheum* 43 : 1134-1144, 2000.
 - 41) Attur MG, Patel RN, Abramson SB, Amin AR : Interleukin-17 up-regulation of nitric oxide production in human osteoarthritis cartilage. *Arthritis Rheum* 40 : 1050-1053, 1997.
 - 42) Shalom-Barak T, Quach J, Lotz M : Interleukin-17-induced gene expression in articular chondrocytes is associated with activation of mitogen-activated protein kinases and NF-kappaB. *J Biol Chem* 273 : 27467-27473, 1998.
 - 43) Martel-Pelletier J, Mineau F, Jovanovic D, Di Battista JA, Pelletier J-P : Mitogen-activated protein kinase and nuclear factor κ B together regulate interleukin-17-induced nitric oxide production in human osteoarthritic chondrocytes. Possible role of transactivating factor mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase(MAPKAPK). *Arthritis Rheum* 42 : 2399-2409, 1999.
 - 44) Lubberts E, Joosten LAB, van de Loo FAJ et al. : Reduction of interleukin-17-inhibition of chondrocyte proteoglycan synthesis in intact murine articular cartilage by interleukin-4. *Arthritis Rheum* 43 : 1300-1306, 2000.
 - 45) Dudler J, Renggli-Zulliger N, Busso N, Lotz M, So A : Effect of interleukin 17 on proteoglycan degradation in murine knee joints. *Ann Rheum Dis* 59 : 529-532, 2000.