トピックス

Ⅲ. 生物学的製剤

4. IL-1 阻害薬

山崎 聡士 川上 純

要 旨

インターロイキン-1 (IL-1) は重要な炎症性サイトカインであり, その病態生理の解明に伴い, IL-1 阻害薬のコンセプトが確立してきた。当初, 関節リウマチでの応用が期待されたが, TNF阻害薬ほど劇的な効果は得られなかった。しかし, クリオピリン関連周期性発熱症候群をはじめとする他疾患におけるIL-1 の重要性が次々に明らかとなり, IL-1 阻害薬の可能性は新たな展開を見せている。

〔日内会誌 100: 2985~2990, 2011〕

Key words アナキンラ, リロラセプト, カナキヌマブ, CAPS

はじめに

インターロイキン-1 (interleukin-1: IL-1) は, 発熱惹起物質として発見された炎症性サイトカインである。1980年代のIL-1 α とIL-1 β のクローニングを契機に, リコンビナント蛋白を用いた基礎研究が盛んに行われ, そのリンパ球活性化能や炎症促進作用に加えて, プロスタグランディンE2誘導作用, コラゲナーゼ合成, 破骨細胞の分化誘導作用, 造血作用などの多彩な機能が明らかにされるに従い, IL-1 阻害薬による炎症性疾患の治療戦略の論理が確立していった¹⁾。

IL-1 α / β のクローニングと時期を同じくして, IL-1 の作用を阻害する内在性のIL-1 受容体アゴニスト (IL-1 receptor agonist: IL-1Ra) が発見

された。このノックアウトマウスが関節炎を呈したことは, anakinraをはじめとするIL-1 を阻害する生物学的製剤の開発を押し進めた原動力になり, TNF阻害薬と同様に研究開発が行われてきた。関節リウマチやクリオピリン関連周期性発熱症候群をはじめとした, 多彩な炎症性疾患への臨床応用への道が検討されているが, 本邦では未だIL-1 阻害薬は承認されていない²⁾。

IL-1 シグナルのメカニズム

IL-1 の発現制御

IL-1 にはIL-1 α , IL-1 β が存在し, 両者の配列のホモロジーは27%と低いものの, β -trefoil foldと呼ばれる共通の3次元構造を有し, 類似の生理活性を発揮すると考えられる。IL-1 α とIL-1 β

長崎大学大学院医歯薬総合研究科展開医療科学講座 (第一内科)

Treatment of rheumatic diseases: current status and future prospective. Topics: III. Biological drugs; 4. interleukin-1 inhibitor.

Satoshi Yamasaki and Atsushi Kawakami: Unit of Translational Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan.

は、およそ 31 kD の前駆体蛋白質として翻訳後、プロセッシングを経ておよそ 17 kD の成熟型のサイトカインとなる。主に単球やマクロファージで産生され、好中球、ケラチノサイト、上皮細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞でも発現が観察される³⁾。

前駆体IL-1 β は活性を持たず、活性発現にはカスパーゼ1にプロセッシングが必須である。カスパーゼ1の活性は、細胞質内のインフラマゾームと呼ばれる複合体の制御を受ける。インフラマゾームは細菌菌体成分、あるいはシリカ、ア

IL-1Raは, IL-1 α やIL-1 β を競合的に阻害する内在性アンタゴニストであり, 第3のIL-1ファミリーのメンバーである(図1). この分子の重要性を決定的にしたのは, IL-1Raノックアウトマウスによる研究である^{3,4)}. すなわち, そのバックグラウンドによって影響を受ける臓器は異なるものの, いずれも炎症を自然発症する. このため, IL-1RaによるIL-1シグナルの恒常的抑制が, 炎症のない組織健全性の維持には重要であることを意味し, 炎症性疾患に対するIL-1阻害薬の有効性を指示する研究である.

IL-1 受容体には細胞外の3つのimmunoglobulin-likeドメインによって特徴づけられ、I型(IL-1RI)とII型(IL-1RII)の二つが存在する。このうちIL-1RIIは細胞内領域のToll-like/IL-1R (TIR) ドメインを欠くデコイ受容体であり、シグナルの伝達には関与しない。IL-1のシグナルを担うIL-1RIはIL-1Rアクセサリプロテイン(IL-1RAcP)とのヘテロダイマー形成により、受容体として完全体となる。そしてリガンドの結合により、細胞内領域のTIRへMyeloid differentiation factor 88 (MyD88), IL-1 receptor-associated kinase-1 (IRAK-1), tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) がリクルートされ、転写因子activator protein 1 (AP-1), nuclear factor kappa-B (NF- κ B) を介した遺伝子発現へつながる³⁾。

図2. IL-1 阻害薬の比較（文献3より改変）

IL-1 阻害薬には受容体を阻害するものとIL-1 そのものを阻害するものに分けられる。受容体阻害はリコンビナントIL-1Ra (anakinra) (図中 1), 抗IL-1R抗体 (AMG108) (図中 2) の2つがある。いずれもIL-1 とIL-1 受容体の結合がブロックされる。IL-1 の直接阻害は、抗体あるいは可溶性受容体製剤がある。抗IL-1 β 抗体 (Canakimumab), 可溶性受容体製剤 (Rilonacept) が存在する。CanakimumabはIL-1 β を中和し (図中 3), RilonaceptはIL-1 α , IL-1 β いずれもトラップする (図中 4)。

IL-1 阻害のメカニズム

IL-1 シグナル阻害には1) IL-1 阻害, 2) IL-1 受容体阻害, 3) IL-1 合成阻害, 4) IL-1 受容体下流のシグナル阻害, の4つの戦略が考えられるが, 1)~3)に関しては既にヒト疾患を対象として承認あるいは臨床試験が行われている (図2)³⁾。IL-1 阻害法の一つは, 抗体によりIL-1 を中和するものであり, 血中に優位に存在するIL-1 β を標的とする抗体開発が進み, 米国では既に抗IL-1 β 抗体製剤のカナキヌマブが承認されている。TNF阻害薬のエタネルセプトに相当する可溶性受容体製剤では, 可溶性のIL-1RI, IL-1RII, IL-1RAcPを模倣する製剤の開発が行われているが, 中でもIL-1RI+IL-1RAcP+ヒトIgG1Fcのキメラ蛋白であるリノラセプトが米国での承認を得ている。

IL-1 受容体阻害の方法には, IL-1Raあるいは抗IL-1R抗体による受容体阻害の2つが想定される。IL-1RaはIL-1 受容体に対するIL-1 の競合分子であり, このリコンビナント製剤であるアナキンラはIL-1 阻害薬の先駆的薬剤であり, 米国で承認

されている。さらに, 抗IL-1RI抗体に関してはAmgen社のAMG108 が存在し, 開発と臨床試験が進行している。

インフラマゾームの基礎解析が進んだことで, IL-1 合成阻害のコンセプトも注目を集めている。前駆体IL-1 β のプロセッシングを司るカスパーゼ1の阻害薬としてはYVAD-CMKなどのペプチド製剤が存在したが, 内服には不適であった。非ペプチドのカスパーゼ1の阻害薬RU 36384/VRT-18858のプロドラッグであるPralnacasanは, 経口投与が可能であり, 臨床応用のポテンシャルを有する合成薬である。Pralnacasanは成熟IL-1 β のプロセッシングのみならず, IL-1 α の分泌抑制にも効果が期待される。米国FDAで承認を得ている3種のIL-1 阻害薬の特徴を図2と表1に示す。

1) アナキンラ (anakinra)

anakinraの商標名はKineretで, Amgen社で開発後, Biovitrum社がライセンスを有するIL-1拮抗物質IL-1Raのリコンビナント蛋白である。糖鎖修飾を欠き, N端にメチオニンが1個付加されている以外は完全ヒト型IL-1Raである。薬理作用は内在性IL-1Raと同じで, IL-1 α やIL-1 β

トピックス

表 1. IL-1 阻害薬の比較 (文献 3 より改変)

一般名	Anakinra	Rilonacept	Canakinumab
標的 効果 性状	IL-1 受容体 IL-1R阻害 リコンビナント IL-1Ra	IL-1 α/β IL-1 捕捉 IL-1R+IL-RAcP IgG1Fcキメラ	IL-1 β IL-1 β 捕捉 ヒト化抗体 IgG1
投与間隔	連日	週一回	8 週ごと
投与経路	皮下注	皮下注	皮下注, 静注
FDA承認	関節リウマチ MWS, FCAS NOMID	MWS, FCAS (年齢制限あり)	MWS, FCAS (年齢制限あり)

と同程度の親和性でIL-1Rと結合する。IL-1Raが結合したIL-1Rはシグナル伝達能力を欠くため、結果的にIL-1 α やIL-1 β に対して拮抗作用を発揮することになる。半減期は4~6時間であり連日皮下注射投与が必要である。

IL-1 の刺激を阻害するのに十分なIL-1Raは、標的IL-1 との化学当量比で100~1,000 倍が必要である。これは受容体への親和性の強弱ではなく、IL-1 受容体がユビキタスに高発現しているためであり、これらを十分に占拠しなければIL-1 の拡大するシグナルを抑制することはできないためである。

2) リロナセプト (rilonacept)

商標名はArcalyst。Regeneron社の開発品であり、IL-1RIとそのアダプター分子であるIL-1RAcPの各々の細胞外ドメイン、すなわちIL-1 分子結合部分をヒトIgG1 のFc部分と結合させたキメラ蛋白であり、分子量は251 kDである。アナキンラが大腸菌を使用しているのに対し、rilonaceptはchinese hamster ovary (CHO) cellに発現させた蛋白である。IL-1RのみならずIL-1RAcPを付加したことによりIL-1 α やIL-1 β と結合する能力が高められ、この特徴により「IL-1 trap」とも称されている。半減期は約6日であり、初回ローディングの後には、週一回の皮下注射投与が行われる。

3) カナキヌマブ (canakinumab)

商標名はIlaris。Novartis社で開発された完全ヒト型抗IL-1 β モノクローナル抗体である。マウ

スハイブリドーマのSp2/0 細胞で作成されたIgG1/kタイプの抗体製剤であり半減期は3, 4週間となる。8週間ごとに静脈注射、あるいは皮下注射投与が行われる。

IL-1 阻害薬による治療

IL-1 の作用は多岐にわたる(図2)。1990年代にはヒトへのIL-1 α/β 投与の効果に関する発表が相次ぎ、予想に違わぬ効果が報告されている¹⁾。すなわち、発熱、筋痛、関節炎、倦怠感、頭痛、好中球増加、血小板増加、サイトカインの誘導などが発現する。このようなヒトでのIL-1 の効果が確認され、同様の症状を呈する様々な疾患がIL-1 阻害薬の対象疾患として検討されてきた。

1) 関節リウマチ

IL-1Ra欠損マウスはヒトRAと類似の表現系をみる。これに着目して開発されたのがアナキンラであり、米国食品医薬品局(FDA)により2001年に関節リウマチに対しての適応が承認され、infiximab, Etanerceptに続く関節リウマチに対する生物学的剤として期待された。しかし、TNF阻害薬をしのぐ特徴を見いだせず、本邦においては承認を得ていない。その後、rilonacept, canakinumab, AMG108, pralnacasanなどが、RAに対して臨床試験がなされてきたが、少なくとも短期の検討ではその効果はTNF阻害薬をしのぐものは報告されていない。しかしながら、IL-

1 阻害による軟骨保護作用の期待から、現在長期投与での検証が継続されている³⁾。

2) クリオピリン関連周期性発熱症候群

CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome) は、IL-1 産生過剰に伴う多彩な症状を呈する疾患群である。家族性寒冷蕁麻疹 (Familial Cold autoinflammatory Syndrome : FCAS), Muckle-Wells症候群 (Muckle-Wells syndrome : MWS), CINCA/NOMID症候群 (Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome/Neonatal onset multisystem inflammatory disease) の3疾患が存在する。FCASは蕁麻疹様皮疹や関節痛、結膜炎を特徴とするが、比較的軽症である。MWSは蕁麻疹様皮疹や関節痛に加え、発熱や結膜炎を伴った発作を繰り返す。感音性難聴を認めることがある。CINCA/NOMID症候群は新生児期に発症する最も重篤な病型である。発熱、蕁麻疹様皮疹、関節痛の症状とともに、視神経病変や髄膜炎などの中枢神経病変、精神発育遅滞、リンパ節腫脹を来す。関節症では骨端部軟骨の過形成を引き起こす^{2, 6)}。

これらの疾患は、cryopyrinをコードする NLRP3 遺伝子異常により発症する。cryopyrin はIL-1 β のプロセッシングを制御するインフラマゾームのコンポーネントである。CAPSでは、NLRP3 遺伝子異常によりcryopyrinのカスパーゼ1抑制システムが破綻し、これにより抑制を欠いたカスパーゼ1はIL-1 β のプロセッシングを過剰促進する。その結果多量の成熟した活性IL-1 β の産生へとつながり、IL-1 β 過剰による上記の多彩な症状が引き起こされると考えられる。こういった病態生理学的背景から、anakinraはオフラベルながらCAPSに対するスタンダード治療として使用されている。さらに欧米では、より簡便性に優れたrinonacceptやcanakinumabもCAPSに対する適応が承認を得ている。本邦でもCAPS患者の存在は確認されており、基礎医学的にも臨床医学的にもその効果が証明されているだけ

に、本疾患群に対するIL-1 阻害薬の承認が待たれる^{2, 6)}。

3) その他

コロラド大学Dinarello教授はIL-1 阻害薬の効果が期待される疾患を、1)古典的自己炎症症候群、2)自己炎症症候群と考えられる疾患、3)IL-1で治療されうる疾患の3つのグループに分類し紹介している(表2)¹⁾。「古典的自己炎症症候群」のなかで、CAPSに対するIL-1 阻害薬の効果は確立しているが、その他にもコルヒチン不応性の家族性地中海熱 (Familial Mediterranean fever : FMF), TNF優位と考えられるTRAPS (TNF-receptor-associated periodic syndrome) への応用の可能性を説いている。

「自己炎症症候群と考えられる疾患」のなかではカスパーゼ1の過活性が病態の一部と考えられるMacrophage activating syndromeにおいては、IL-18が病態の本体と目されているが、anakinra有効の症例報告はこの病態におけるIL-1の関与を示唆し、またカスパーゼ1阻害薬は論理的に有効と考えられる。

「IL-1で治療されうる疾患」のグループは多岐にわたり、IL-1の多彩な機能を物語っている。痛風は尿酸塩結晶によるインフラマゾーム活性化を介したIL-1の過剰発現が関与されると考えられ、IL-1阻害薬の有効性が期待される⁷⁾。変形性関節症に対しては、プロテオグリカン産生回復と炎症やマトリックスメタロプロテアーゼの抑制による破壊防止の両面に期待できる。2型糖尿病に対しても、IL-1 β による β cellの保護とインスリン感受性の改善をもたらすとされ、臨床試験はこれを裏付ける結果を示している。

おわりに

IL-1は最も古典的であり、最も病的意義が大きいサイトカインの一つである。その機能が多彩であること、多くの科学的根拠が存在するこ

トピックス

表 2. IL-1 阻害薬の効果が期待される疾患（文献 1 より改変）

古典的自己炎症症候群
家族性地中海熱（FMF）
pyogenic arthritis pyoderma gangrenosum, acne（PAPA）
クリオバイリン関連周期性症候群（CAPS）
高IgD症候群（HIDS）
Refractory adult onset Still's disease
Systemic onset juvenile idiopathic arthritis
Schnitzler's syndrome
TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）
Blau's syndrome
自己炎症症候群と考えられる疾患
Recurrent idiopathic pericarditis
マクロファージ活性化症候群
蕁麻疹様血管炎
Antisynthetase syndrome
再発性多発軟骨炎
Behçet病
Erdheim-Chester病
Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis（SAPHO）
IL-1 阻害薬が有効と考えられる疾患
関節リウマチ
periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis（PFAPA）
痛風
2 型糖尿病
くすぶり型多発性骨髄腫
変形性関節症
心筋梗塞後心不全

と、そして比較的副作用がマイルドであることから、IL-1 阻害薬の臨床応用に関しては今後も大きく展開されると期待される。一方、既に確立したと考えられるCAPSに関してIL-1 阻害薬が使用できない本邦の現状はドラッグラグの一例といえるが、現在canakinumabの承認申請が行われている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：川上 純：講演料（田辺三菱製薬）、寄付金（アステラス製薬、アボットジャパン、武田薬品工業）

文 献

1) Dinarello CA : A clinical perspective of IL-1 β as the gate-

keeper of inflammation. Eur J Immunol 41 : 1203-1217, 2011.

- 2) 西小森隆太, 他：自己炎症疾患の治療—抗IL-1 β 抗体canakinumabの可能性. リウマチ科 45 : 444-450, 2011.
- 3) Gabay C, et al : IL-1 pathways in inflammation and human diseases. Nat Rev Rheumatol 6 : 232-241, 2010.
- 4) Horai R, et al : Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. J Exp Med 191 : 313-320, 2000.
- 5) Geyer M, et al : Actual status of antiinterleukin-1 therapies in rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol 22(3) : 246-251, 2010.
- 6) 井田弘明：抗IL-1製剤とcryopyrin関連周期性発熱症候群. リウマチ科 44 : 343-347, 2010.
- 7) 赤星 透：痛風に対するIL-1 抑制療法. Front Rheumatol Clin Immunol 4 : 225-228, 2011.