インターロイキン 1：細胞増殖制御から慢性炎症性疾患まで

小野寄菊夫

Interleukin-1: From Regulation of Cell Proliferation to Chronic Inflammatory Diseases

Kikuo Onozaki

Department of Molecular Health Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Nagoya City University; 3-1 Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya 467-8603, Japan.

(Received March 7, 2013)

Interleukin 1 (IL-1) was initially defined as a factor which is produced by macrophages and exhibits proliferative activity on thymocytes and fibroblasts, B cell activation and endogenous pyrogen activity. Now IL-1 is known to exhibit pleiotropic activities on various cell types and play important roles in the regulation of immune, nervous and endocrine systems, progression of tumor cells, hematopoietic cell proliferation/differentiation and especially in inflammatory diseases. In 1985 I found that IL-1 exhibits cytotoxic activity against human melanoma cells. Since then I have been engaged in the research of various aspects of IL-1. This review summarizes current knowledge of IL-1, including our research and beneficial effect of IL-1 blocking on inflammatory diseases.

Key words——interleukin 1 (IL-1); interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra); cytokine; immune reaction; inflammatory disease

1. はじめに

私は東京大学薬学部4年生のとき、卒業研究で浮田忠之進教授の衛生裁判化学教室に入りました。当時、教室には核酸グループ、水銀グループ、レクチンを用いたがん細胞表面膜の解析グループがありました。要約すれば核酸か、水銀か、タンパクかといった具合です。中でも核酸グループが最も人数が多く、それ以外は少人数でした。私は細胞表面膜構造に興味があり、富田基郎先生やできたばかりの生体異物講座の大沢利昭先生の指導を受け、いろいろな糖特異性を持ったレクチンによるラット腹水肝がん細胞の凝集性を調べ、一個ずつバラバラに増殖するがん細胞と、かたまって島を形成するがん細胞の間にはレクチンに対する凝集性に違いがあるという研究を行いました。ついで、富田先生がヒマレクチン(ガラクトースに結合する性質がある)をセファロースカラムで精製し、ゲル濾過すると分子量120 kDaの細胞凝集活性のあるレクチンと60 kDaのヒマ毒

素(リシン)に分離されることを見出し、私は大学院時代リシンの細胞毒性機構について研究いたしました。今思うと4年生での卒業研究がその後の研究の方向を決める大きな分岐点になりました。

1975年博士課程を修了し、筑波大学基礎医学系微生物学講座に講師として採用されました。教授の橋本達一郎先生は世界に先駆けて凍結乾燥BCGワクチンを開発した方で、その関係からツベルクリン反応の機構、細胞性免疫、マクロファージ遊走阻止因子(macrophage migration inhibitory factor; MIF)の研究をされておられました。当時サイトカインという言葉はなく、免疫担当細胞が産生する免疫反応のタンパク性のメディエーターということで、生物活性に基づき数十にのぼる因子が報告されていました。MIFはサイトカインの中でもインターフェロン(interferon; IFN)、上皮細胞増殖因子(epidermal growth factor; EGF)について3番目に見い出されたものにもかかわらず、まだその実態は明らかではありませんでした。私はMIFの精製を行うことになりましたが、これが大変な仕事でした。MIFの活性測定ですが、モルモットの腹腔浸出マクロファージをキャピラリーチューブに詰め、そこから放射状に遊走してくる細胞を観察するというもので

The author declares no conflict of interest.

名古屋市立大学大学院薬学研究科生体防御機能学分野
(〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通3-1)

e-mail: onozakikikuo@yahoo.co.jp

本総説は、平成24年度退職にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

す。この培養液に活性化リンパ球の培養上清を加えるとその遊走が阻止されるのですが、感度が悪く、培養上清を10倍程度希釈するともう活性がみられなくなります。他のサイトカインの活性測定からみると何桁も感度が悪く、大変苦労しました。できるかぎり精製し、抗体を作製して他のサイトカインとの異同について調べ論文にすることができました。またその過程でマクロファージの活性化についても研究を行いました。これが私とサイトカインとの出会いでした。

1983年から2年間アメリカ NIH, NCI のフレデリックがんセンターに留学しました。ボスは Dr. J. J. Oppenheim で、ここで IL-1 に出会ったわけです。当時、IL-1 に関してはまだ精製もクローニングもされておらず、多くの研究者が激しい競争をしていました。私の半年前に来ていた金沢大学医学部出身の松島綱治博士が、ヒト単球から IL-1 を精製していました。私は、マクロファージ活性化因子を取りたいと思ったのですが、既に IFN γ にその活性があることが報告されていたので、それとは違う因子を探すことにいたしました。しかし、通常の活性化マクロファージによる腫瘍細胞障害性に基づく方法では IFN γ 以外には検出されませんでした。ところが、隣の研究室の Kleinerman 博士が、ヒトの単球を活性化し、ヒト・メラノーマ細胞株 A375 をターゲットにする系だと IFN γ とは別の因子が検出できることを明らかにしていましたので、その系で探索することにいたしました。ものは試しと、松島先生が精製した IL-1 (現在の IL-1 β) を用いたところ、単球の腫瘍細胞障害活性が増強されることが分かりました。¹⁾ 後に、Dr. Dinarello 研究室から IL-1 は IL-1, tumor necrosis factor α (TNF α) を誘導することが報告され、私たちの研究が正しいことが証明されました。さらに驚いたことに、IL-1 が直接 A375 細胞に働いて細胞障害活性を示すことが明らかになりました。²⁾ 当時 IL-1 は胸腺細胞や繊維芽細胞を増殖することから、増殖促進因子であると考えられていましたので、私たちの知見はそれと全く相反するものでした。その後 IL-1 の A375 に対する作用は増殖阻害とそれに基づく細胞死であることが明らかになりました。現在では多くの細胞に対して IL-1 は増殖阻害、細胞致死活性を示すことが分かっています。また、この知見は同じマクロフ

ァージから産生される IL-1 と TNF α が似た活性を示すということで注目されました。

その後筑波大学に戻り、1989 年からは名古屋市立大学薬学部へ赴任いたしました。そして本年3月に定年を迎えました。筑波大学、名古屋市立大学を通して多くのスタッフと学生さん、共同研究者の協力を得、IL-1 に関して多方面から研究することができました。以下私たちの研究の概要をまじえながら、IL-1 の総説としたいと思います。

2. IL-1 研究の歴史

IL-1 に関する研究は2つの方向から進められた。1つは微生物感染時に起こる生体反応を研究していたグループにより進められたものであり、内因性発熱物質、内因性メディエーターと名付けられた因子がマクロファージの産物として見い出された。もう1つは免疫反応を研究していたグループによりなされたものであり、マクロファージの産物としてリンパ球活性化因子、抗体産生促進因子、B細胞活性化因子と名付けられた因子が見い出された。³⁾ 研究が進むにつれ、これらの因子は同一物質であると示唆され、1979年インターロイキン1 (interleukin 1; IL-1) と命名された。

3. IL-1 の性状

1984年マウス IL-1 β の cDNA がクローニングされて以来、⁴⁾ ヒト、マウス、ラット、ウサギ、トリ、ブタ、ウシなど多くの種の IL-1cDNA がクローニングされている。いずれの種においても2つの分子種が存在し、等電点 pI5 の α 型と pI7 の β 型がある。ともに分子量 30 kDa の前駆体として細胞内でつくられる。IL-1 前駆体は、分泌タンパク特有のシグナルペプチドを欠いており、前駆体にはパルミチン酸やステアリン酸が付加し、この脂肪酸を介し細胞膜に結合する。IL-1 α 前駆体は、さらにリン酸化を受け Ca²⁺ 依存性タンパク分解酵素 (カルパイン) により切断され成熟体となる。IL-1 β の成熟には、微生物由来の成分や異物を認識し細胞質で働くパターン認識受容体 Nod like receptors (NLR) フ

小野 菊夫

1947 年生まれ、茨城県出身。1970 年東京大学薬学部卒業。1975 年同大学院薬学研究科博士課程修了。1975 年筑波大学基礎医学系講師。1986 年同大学助教授。1989 年名古屋市立大学薬学部教授。2001 年同大学大学院薬学研究科教授。2013 年同大学停年退職、名誉教授。

ファミリー中の NALP1, NALP3 が重要である。⁵⁾ dsDNA, ATP, 尿酸, アスベスト, シリカなどの刺激により, NLR が活性化し, アダプタータンパク ASC, CARDINAL, そして Pro-caspase-1 とともにインフラマゾームとよばれる巨大な複合体を形成する。それにより Pro-caspase-1 が切断されて活性化され, IL-1 β 前駆体を切断し 17.5 kDa の成熟体が生じ, 細胞外に放出される (Fig. 1)。Caspase-1 は IL-18 や IL-33 の成熟にも関与している。なお, IL-1 前駆体は Toll-like receptor (TLR) や IL-1 レセプター, TNF レセプターなどが刺激を受け, その結果 NF- κ B が活性化されて mRNA, タンパクが誘導される。ヒトのような軟体動物にも IL-1 が存在し, 食細胞を活性化させることから, IL-1 は最も古くから存在する生体防御反応のメディエーターであると考えられる。遺伝子レベルでは, ヒトでは α , β とも 7 個のエクソン, 6 個のイントロンからなり, IL-1 レセプターや IL-1 レセプターアンタゴニスト (IL-1 receptor antagonist; IL-1Ra) と同じ第 2 染色体 2q 部位に存在する。

IL-1Ra は, IL-1 レセプターには結合するがアゴニスト活性を示さない内因性の IL-1 インヒビターである。

4. IL-1 ファミリー

IL-1 は, 遺伝子配列の相同性からファミリーを形成している。⁶⁾ IL-1F1 から IL-1F11 まで見い出されており, IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-18, IL-37, IL-33 はそれぞれ IL-1F1, 2, 3, 4, 7, 11 となる。これらの機能はまだ完全には明らかにされていないが,

IL-37 (IL-1F7) は, IL-18BP と結合し, IL-18 の活性を抑制する。IL-1F9 は, IL-1Rrp2 と IL-1RAcP (IL-1R β 鎖) に結合して NF- κ B を活性化し, IL-1F5 はそのアンタゴニスト活性を示す。IL-1F10 は可溶性 I 型 IL-1 レセプター (IL-1RI) に結合することから, IL-1R の機能を調節している可能性が示唆されている。IL-33 (IL-1F11) は, T1/ST2 と IL-1RAcP に結合し, マスト細胞の活性化や Th2 細胞からの IL-4, IL-3, IL-13 などのサイトカインを誘導する。

5. 2つの型の IL-1 の存在意義

IL-1 ファミリーのなかで直接 IL-1 に関係するのは IL-1 α と IL-1 β , そして IL-1 の活性を阻害するのは IL-1Ra である。なぜ α と β 型の IL-1 が存在するのか興味深い。両 IL-1 の成熟体は同じレセプターに結合し, ほぼ同じ活性を示す。しかし, IL-1 α のみが前駆体型でもレセプターに結合でき, 活性を示す。また, IL-1 α のみに細胞膜結合型が存在し, 細胞間接触によってもシグナルを伝達でき, さらに IL-1 α 前駆体は核内に移行してプロコラーゲンや IL-6 を誘導し全身性硬化症を引き起こす。⁷⁾ 前述のように成熟体になる機構も異なっている。急性炎症時には単球やマクロファージは α よりも β 型 IL-1 をより多く産生する。しかし, IL-1 β が産生されるためには caspase-1 が活性化されなければならない。したがって α 型は, 多くの細胞で産生され, 日常起こる小さな変化に対応し, β 型は, 感染などの緊急時にマクロファージなど特定の細胞から大量に産生され, 役割を分担しているのであろう。

Fig. 1. NALP3 Inflammasome and Maturation of IL-1 β

6. IL-1 産生細胞

IL-1 は主に単球、マクロファージ系の細胞が産生するが、NK 細胞、T 細胞、B 細胞、内皮細胞、メサングウム細胞、肥満細胞、滑膜細胞、好中球、繊維芽細胞、アストログリア、神経細胞など、非常に多くの細胞も IL-1 を産生する。誘導物質としては、細菌、スピロヘータ、ウイルスなどの微生物、エンドトキシン (lipopolysaccharide; LPS), muramyl dipeptide (MDP) などの菌体成分、IL-1, $\text{TNF}\alpha$, colony stimulating factor (CSF), transforming growth factor-beta ($\text{TGF-}\beta$), nerve growth factor (NGF) などのサイトカイン、サブスタンス P, K などの神経伝達物質、シリカ、TPA, C reactive protein (CRP), フィブロネクチン、ロイコトリエン、補体結合免疫複合体、補体成分 (C3a, C5a) などがある。ケラチノサイトは常に IL-1 α を産生しているが、紫外線照射により産生量が増加する。⁸⁾ 炎症時には、単球、マクロファージ、好中球、肥満細胞などが主要な IL-1 産生細胞である。また、がん細胞のなかには恒常的に IL-1 を産生しているものがあり、細胞接着分子の誘導や金属プロテアーゼの産生を促し、がんの悪性化、転移や病態に寄与している。グルココルチコイドやプロスタグランジン E2 (prostaglandin E2; PGE2) は種々の細胞からの IL-1 産生を抑制し、IL-4, IL-10, IL-13 はマクロファージからの IL-1 産生を抑制する。

7. IL-1 レセプター (IL-1R)

IL-1R には、分子量 80 kDa の I 型 (IL-1RI) と、分子量 60–65 kDa の II 型 (IL-1RII) の 2 種存在する。^{9,10)} ヒトでは、両型とも 3 個の免疫グロブリン様構造を持つ細胞外部分と、1 つの膜貫通部分を持っている。しかし、細胞内部分は IL-1RI が 213 個のアミノ酸からなるのに対し、IL-1RII は 29 個と極めて短い。細胞外部位には糖鎖が結合しており、IL-1 との高親和性の結合には糖鎖が必要である。マウス IL-1R もほぼ同様な構造をしている。IL-1RI のみが IL-1 のシグナルを伝達することができ、¹¹⁾ IL-1RII は、細胞膜上において IL-1 の囹のレセプターとして働いている。また、どちらのレセプターも種々の刺激により、タンパク分解酵素によって切断され、膜表面から遊離し、可溶性レセプターになる。したがって、IL-1RII、可溶性レセプターが IL-1 に対する反応性を制御していることになる。

IL-1R の発現は種々のサイトカインにより制御されている。われわれは、ヒト繊維芽細胞を用い IL-1 が PGE2 産生を促し、その結果、細胞内 cAMP 濃度が上昇し、IL-1RI の mRNA 発現、細胞表面のレセプター数が増加すること、¹²⁾ $\text{IFN}\alpha, \beta, \gamma$ が PGE2 の関与なしに IL-1RI の発現を増加させ、¹³⁾ IL-1 に対する感受性を増強させること、チロシンキナーゼは恒常的な IL-1RI の発現に寄与していること、¹⁴⁾ 肝細胞においては、IL-1, IL-6, グルココルチコイドが IL-1RI の発現を増加させ、¹⁵⁾ マウスに LPS を投与するとサイトカインを介して肝細胞における IL-1RI の発現を増加させること¹⁶⁾ を見出ししている。IL-3, IL-4, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), platelet-derived growth factor (PDGF) なども IL-1R 数を増加させ、逆に $\text{TGF-}\beta$ は減少させる。

8. IL-1 の細胞内情報伝機構

IL-1 が IL-1RI に結合すると、IL-1RacP がそれにリクルートされ、IL-1/IL-1RI の結合親和性が増す (Fig. 2)。それに従い、Ser/The キナーゼ活性を持つ IL-1R associated kinase (IRAK) が IL-1RacP に結合し、¹⁷⁾ 別なアダプター分子である MyD88 が IL-1RI に結合する。それにより IRAK と MyD88 は複合体を形成する。ついで、IRAK が自己リン酸化され、IL-1RI から遊離し、別のアダプター分子

Fig. 2. IL-1 Signaling Cascade

TRAF6 と結合する.¹⁸⁾ ついで, TNF receptor-associated factor 6 (TRAF-6) は, TAB2 (MAP3K7P2) を介して TAK1 (MAP3K7P1) と複合体を形成する.¹⁹⁾ TRAF6 がポリユビキチネーションを受けるにしたがって TAK1 が活性化され, それが NF- κ B inducing kinase (NIK) をリン酸化・活性化させ, 活性化 NIK が I κ B kinase (IKK) をリン酸化・活性化させる.²⁰⁾ その結果, I κ B がリン酸化され, I κ B がユビキチン・プロテアゾーム系で分解され, nuclear factor kappa beta (NF- κ B) が活性化される. TAK1 は, MKK3 もリン酸化して p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) を活性化し, MKK4 をリン酸化して c-jun N-terminal kinase (JNK) も活性化する. もう 1 つの経路においては, TRAF6 が ECSIT を介して MEKK1 と結合し, その結果, IKK を活性化し NF- κ B を活性化するとともに, JNK も活性化させる. この MyD88 と IRAK を介する経路は Toll like receptor と共通であり, 多くの微生物やその成分も IL-1 と共通の活性を示す.

さらに, PI-3-キナーゼが, IL-1RI にリクルートされ, NF- κ B を活性化する経路もある. また, small GTP 結合タンパク rhoA や rac1 が直接 IL-1RI に結合し, シグナル伝達に関与する. IL-1 は MAP3K としての働く Raf を介する MEK1/2 の活性化と, それに続く ERK1/2 も活性化も誘導する.

9. IL-1 の生理活性

IL-1 は, 免疫, 炎症, 造血, 内分泌, 脳神経, 生体恒常性, 細胞増殖などあらゆる生体反応に重要な役割を果たしている.

9-1. 免疫反応と IL-1 ナイーブな T 細胞 (Th0) は, 抗原提示細胞 (antigen presenting cell; APC) からの刺激を受け, 細胞性免疫の発現に寄与する Th1 ヘルパー細胞, 体液性免疫反応に寄与する Th2 ヘルパー細胞, 関節リウマチ, 潰瘍性大腸炎, クローン病, 乾癬, ステロイド抵抗性喘等, 一部の自己免疫病に寄与する Th17 ヘルパー細胞に増殖分化する. IL-1 は, 抗原提示の過程で APC が産生又は細胞膜上に発現され, 抗原刺激と共同して IL-2 の産生を促し, IL-2 レセプターの発現を誘導することにより T 細胞の増殖を促すと考えられている. IL-1 が抗原提示に必須であるという確証はないが, IL-1 の作用は B7/CD28 と共通点があること, IL-1 は樹状細胞 (dendritic cell; DC) の活性を

高めることから, IL-1 は APC と T 細胞間で B7/CD28 の系が働かなくてもそれを補い, 抗原提示を増強していると考えられる. また, IL-1 は T 細胞上の CD40 リガンドと OX40 の発現を誘導し, T 細胞の機能を高める.²¹⁾ 成熟したヘルパー T 細胞においては, IL-1RI は Th2 細胞のみに発現しており, IL-1 は Th2 細胞を増殖させる.²²⁾ ヒトでもマウスでも IL-1 β と IL-6 により Th17 が誘導され, IL-23 がそれを増強する (Fig. 3).²³⁾ また, IL-7 と相乗的に働き $\gamma\delta$ T 細胞の増殖を促進する. 胸腺においては, 未熟 T 細胞が死滅する過程を調節し, 他のサイトカインとともに分化を誘導する. B 細胞に対しては, IL-4, IL-5, IL-6 などのサイトカインと相乗的に働き, 増殖分化を促す. IL-1 は, 単球, マクロファージにも働き, 種々のサイトカイン産生を誘導するとともに, 抗腫瘍活性を増強させる. IL-1 を個体に投与すると, 微生物に対する感染防御効果や抗腫瘍活性を示し, 抗原とともに投与するとアジュバント活性を示す.

以上のように, IL-1 は種々の免疫担当細胞に働き免疫反応を増強する.

9-2. 造血反応と IL-1 血液細胞は, 骨髄幹細胞が種々のサイトカインの作用を受け増殖・分化して生じる. これらの細胞は, 通常骨髄中に存在するストローマ細胞から産生されるサイトカインにより増殖・分化する. IL-1 は, ストローマ細胞からの IL-6, G-CSF, GM-CSF, M-CSF の産生を高め, 同時に幹細胞のサイトカインに対する感受性を高める.²⁴⁾ 炎症時には IL-1 は, 血管内皮細胞, 繊維芽細胞などから IL-6, 各種 CSF の産生を誘導し, 血液細胞の増殖・分化をさらに亢進させる.²⁵⁾ IL-1 投与により末梢血中の好中球や血小板が増加する.

9-3. 脳神経内分泌系と IL-1 IL-1 は, ミクログリア, アストログリア, 神経細胞からも産生される. IL-1 はアストログリアの増殖を促進し, 直接・間接的に神経細胞に働いて神経伝達物質様の作用を示す.²⁶⁾ 培養交感神経細胞は IL-1 β を産生し, その IL-1 が非神経系細胞からサブスタンス P の産生を促す.²⁷⁾ さらに IL-1 は, 脳下垂体から β -エンドルフィン, バソプレシン, ノルエピネフィリン, ドーパミン, セロトニンなどの種々の神経伝達物質の産生を促す.²⁸⁾ IL-1 の微量腹腔内投与により痛覚過敏が, より多くの量の脳内投与により逆に痛覚抑

Fig. 3. IL-1 and of Helper T Cell Differentiation

制が起こる。局所での痛覚過敏は PGE2 を介している。²⁹⁾ また、末梢の IL-1 の中枢への作用は、一部迷走神経を介している。

IL-1 と脳神経系の疾患との関係が示唆されている。ダウン症候群 (Down syndrome; DS) の子供やアルツハイマー症 (Alzheimer's disease; AD) 患者脳の側頭葉には、IL-1 を産生しているミクログリアが増加している。DS, AD 患者では、ともにアストログリアの増加、 β -アミロイドの沈着が認められる。³⁰⁾ IL-1 は、 β -アミロイド、 α 1-アンチキモトリプシンの産生を誘導する。³¹⁾ これらのタンパクは、 β -アミロイド沈着の原因となり、IL-1 が両疾患に深く関わっていると考えられる。IL-1 は睡眠にも影響を与える。IL-1 を脳室内に投与すると徐波睡眠の時間が長くなる。³²⁾ 感染時に眠りが誘導されるのは IL-1 が原因であろう。IL-1 には食欲減退作用や認識学習能力の低下作用もあり、グルココルチコイドの増加作用と合わせて、鬱への関与も示唆されている。³³⁾

9-4. 炎症反応と IL-1 微生物感染や組織損傷を伴う急性炎症時に伴う発熱、白血球増加、血漿中金属イオンの変動、急性期タンパクの増加など種々の変化には IL-1 が重要な役割を果たしている (Table 1)。³⁴⁾ IL-1 は、脳視床下部の温度中枢細胞に働いて、PGE2 の産生を介し発熱を誘導する。TNF α や IL-6 も発熱を誘導するが、最も活性が強いのは IL-1 である。肝細胞に対し IL-1 はセロトニンの蓄

Table 1. IL-1-induced Inflammation

○ Fever induction through PGE2 production in brain hypothalamus
○ Increase of Cu ²⁺ , decrease of Fe ²⁺ and Zn ²⁺ in the plasma
○ Neutrophil efflux from bone marrow into the circulation
○ Induction of acute phase proteins from hepatocytes, such as amyloid A, haptoglobin, α 1-antichymotrypsin, fibrinogen, ceruloplasmin, α 1-acidglycoprotein, C3, factor B, CRP. Inhibition of albumin synthesis
○ Decrease of P450 in hepatocytes
○ Decrease of glucose level in the plasma
○ Increased bone resorption by activating osteoclast
○ Cartilage erosion by increased production of PGE2, collagenase, plasminogen activator and stromelysin from synovial cells
○ Muscle injury by PGE2 and collagenase produced from skeletal muscle
○ Activation of vascular endothelial cells: enhanced production/induction of PGI2, coagulation activity, plasminogen activator inhibitor, IL-1, IL-6, chemokine, G-CSF, GM-CSF, PDGF, PAF, cell adhesion molecule, adhesion of T cell, B cell, neutrophil, monocytes, tumor cells
○ Vascular relaxing by NO produced by vascular smooth muscle cells
○ Inhibition of lipoprotein lipase production from fat cells
○ Increased histamine release from basophis
○ Eosinophil infiltration
○ Increase of ACTH and glucocorticoids in the plasma
○ Increase of CSF in the plasma
○ Induction and promotion of granuloma
○ Augmentation of fibroblast growth and enhancement of fibrosis

積を促し、糖新生を抑制する。同時に複数の臓器での糖の取り込みが亢進し、低血糖となる。また、アミロイド P, $\alpha 1$ -acid protein, ハプトグロブリンなど急性期タンパク質の合成が誘導される。CRP は、IL-6 のみで産生が誘導されるが、IL-1 はそれを増強する。いずれにせよ、IL-1 は IL-6 を誘導することから、生体内では IL-1, IL-6, TNF α , グルココルチコイド (glucocorticoid; GC) などが相乗的に働いているのであろう。筆者たちは、IL-6 と GC が相乗的に働いてマウス肝細胞上の IL-1RI 発現を増強することを見い出している。¹⁵⁾

IL-1 は、血管内皮細胞膜上の細胞接着分子の発現を誘導し、リンパ球、単球、好中球の内皮細胞への結合が促される。IL-1 により誘導される IL-8 は、好中球に対し走化性を示し、活性化させ内皮細胞への付着性を高める。さらに、IL-1 により誘導された PAF により、白血球の内皮細胞の透過が起こる。IL-1 刺激によりトロンビンが活性化し、プラスミノゲン・アクチベーターのインヒビターが増加し、血液凝固活性が高まるとともに線溶系も活性化される。IL-1 により、PGE2 や PGI2 が誘導され、PGI2 は細動脈に働き血管透過性を高め、血小板の凝集や内皮細胞への結合を抑制し、炎症のフィードバック因子として働く。IL-1 は強力な血管弛緩因子であり、血圧低下を引き起こす。³⁵⁾ PGI2 と NO の関与が示唆されている。さらに、血小板からは多量の sPLA2 が遊離され、炎症反応に寄与

する。

炎症反応は内分泌系とも密接に関連がある (Fig. 4)。IL-1 は脳の視床下部からコルチコトロピン放出因子 (corticotropin-releasing factor; CRF) の放出を促し、CRP は脳下垂体前葉から副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone; ACTH) を遊離させ、その結果、副腎皮質から GC が遊離し、血中の GC が増加する。³⁶⁾ GC は IL-1, TNF の産生を抑制し、フィードバック因子として働く。また、直接脳下垂体や副腎皮質に働き、それぞれの組織から ACTH, GC の産生を誘導する。IL-1 により脳内で増加する α -メラノサイト刺激ホルモン (α -melanocyte stimulating hormone; α -MSH) は、IL-1 による炎症のフィードバック因子として働く。³⁷⁾ 急性炎症時には、IL-1 も含め多量のサイトカインが放出され、全身的な反応が起こるが、なんらかの理由で局所において持続的に IL-1 が産生されると、Table 2 に示す種々の慢性炎症性疾患が起こり、骨、関節、血管、筋肉などが障害を受ける。

9-5. IL-1 α の恒常的な産生機構 IL-1 α の恒常的な産生は、若年性関節リウマチ、特発性炎症性筋疾患、強皮症、嚢胞性線維症、がんの悪性化、カポシ肉腫などの疾患や繊維芽細胞、内皮細胞の老化に寄与することが知られている。われわれは、後述の IL-1 で増殖が抑制されるヒト・メラノーマ細胞 A375 における IL-1 耐性獲得クローンが IL-1 α を恒常的に産生していることを見い出し、その機構の解

Fig. 4. Role of IL-1 in Neural and Endocrine Systems

Table 2. IL-1 and Disease

Disease	Effects of IL-1
○ rheumatoid arthritis, Lyme disease	fever, synovial cell proliferation, erosion of bone and cartilage
○ osteoporosis	bone resorption
○ Kawasaki disease	injury of blood vessels
○ endotoxin shock	injury of blood vessels, hypotension
○ toxic shock syndrome	injury of blood vessels
○ ischemia-reperfusion injury	injury of blood vessels
○ gout	joint inflammation
○ type 1 diabetes mellitus	injury of pancreatic β -cells
○ type 2 diabetes mellitus	disfunction of pancreatic β -cells due to inflammation in the adipose tissue
○ glomerulonephritis	proliferation of mesangium cells, induction of PGE2
○ endometritis, premature birth	induction of labor by PGE2 and PGF2 α
○ granuloma	promotion of granuloma formation, fibroblast proliferation
○ dilated cardiomyopathy	suppression of myocardial contraction
○ cardiomyopathy due to Coxsackie virus infection	suppression of myocardial contraction
○ bronchopulmonary dysplasia	inflammation in the lung
○ B-cell chronic lymphocytic leukemia associated bone marrow fibrosis	growth stimulation of fibroblast
○ acute myeloid leukemia	autocrine growth stimulation
○ Kaposi sarcoma	autocrine growth stimulation
○ scleroderma	activation of fibroblast
○ Alzheimer's disease, Down syndrome	proliferation and activation of astroglia, induction of amyloid protein
○ rhinitis, bronchitis	stimulation of mucine production from airway epithelial cells
○ Creutzfeldt-Jakob disease	brain injury in synergy with TNF α
○ periodontal diseases	destruction of connective tissue and bone

析を行った。³⁸⁾ その結果, IL-1Ra の添加により, IL-1 α の転写活性化, タンパクの産生量, 恒常的に活性化していた NF- κ B の活性が低下した。³⁹⁾ したがって, 産生された IL-1 α がオートクラインに働いて NF- κ B を活性化し, IL-1 α の転写を亢進することが分かった。さらに, IL-1 α のプロモーター部位の上流域にある GC rich 部位に転写因子 Sp1 が結合し, Sp1 に結合しているヒストン・デ・アセチラーゼ HDAC1 の活性が非産生株に比べて低下し

Fig. 5. Mechanism of Constitutive IL-1 α Production

ていることも明らかになった (Fig. 5).⁴⁰⁾ 興味深いことに, このクローンは IL-1 β の mRNA を発現していなかった。IL-1 β の転写活性化には NF- κ B とともに activator protein 1 (AP-1) の活性化も重要なので, このクローンでは AP-1 が活性化していないと思われる。また, この IL-1 耐性クローンは悪性化したメラノーマの形質も有していた。⁴¹⁾ 後に述べるように IL-1 の増殖阻害活性に感受性の性質は初期のメラノーマにみられ, 悪性化するにつれて IL-1 に耐性になることが Kerber らによって明らかにされた。⁴²⁾

9-6. 関節リウマチと IL-1 このテーマは私の研究歴の中でも主要なもので, 詳しく述べたい。関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は全身, 特に手足の関節における慢性炎症の結果, 軟骨や骨が破壊され, 関節が変形し, 滑膜細胞が増殖し繊維化する疾患である。また, RA は女性に多い。遺伝因子, 環境因子, 性ホルモンの影響を受け, なんらかの理由で滑膜液中に IL-1, TNF α , IL-6 などの炎症性サイトカインが慢性的に放出されることが原因である。事実, 今日では, それらのサイトカインに対する抗体やインヒビターが RA に劇的な治療効果を示している。私が RA と IL-1 に興味を持ち始めたころ, RA 患者由来の繊維芽細胞様滑膜細胞が IL-1 を産生していること,⁴³⁾ 動物実験では滑膜細胞膜上の IL-1 α が関節炎の発症に重要であることが報告されていた。したがって, 滑膜細胞からの IL-1 の産生機構が明らかになれば RA の原因解明

に寄与するものと考え、その産生誘導機構に興味を持った。しかし、RA 患者由来の繊維芽細胞様滑膜細胞は入手し難く、入手できても増殖が極めて遅いため、なかなか研究に取り組むことができなかった。あるとき、キッセイ薬品の宮澤敬治博士が本来の形質を維持したトランスフォームさせた RA 患者由来の繊維芽細胞様滑膜細胞株 MH7A の樹立に成功したことを知り、⁴⁴⁾ その細胞株の分与を受け、研究に着手することができるようになった。

この研究を始めたころ内分泌かく乱物質が話題になっていた。そこで、ものは試しとダイオキシン、ベンツピレンや 3-メチルコラントレンで MH7A 細胞を刺激したところ、これらの物質が多環芳香族炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor; AhR) を介して IL-1 α や IL-1 β の mRNA を誘導することが明らかになり、私どもの論文が初めて多環芳香族炭化水素 (polycyclic aromatic hydrocarbon; PAH) が RA に関与している可能性を示すものとなった。⁴⁵⁾ そうなると環境中の PAHs が RA に関与しているのではないかと推測された。そこで調べてみると興味深いことが分かった。発掘、文献、絵画などにより、今日定義されている RA が西欧において初めて見いだされたのは 17 世紀であり、なぜそれまで RA が存在しなかったのか医学史上大きな謎になっていること、一方、アメリカ大陸では紀元前から RA の存在が確認されていることから、RA はアメリカ大陸から西欧にもたらされたのではないかと考えられていることが分かった。^{46,47)} そこで、アメリカ大陸から西欧にもたらされたものは何かと考えたところタバコが含まれることに気付いた。タバコには PAHs が多く含まれており、まさにその謎を解くカギだと思い調べたところ、喫煙が RA に寄与するという疫学的な論文が数多く存在していた。^{48,49)} 特に、主要組織適合抗原 MHCII のなかのある種のエピトープを持っている人が喫煙すると RA 発症のリスクが数十倍にも高くなるという興味深い論文も見いだされた。⁵⁰⁾ 今日、RA の発症の要因として、遺伝的要因、性的要因 (女性に多い)、それから環境要因が挙げられ、環境要因としては喫煙が唯一科学的 (疫学的) に確立された要因であるとされている。細菌やウイルスなどの病原体も RA の環境要因に挙げられているが、集団発生がないこと、また、アメリカ大陸が発祥と考えるのには無理

がある。ところが、疫学的な論文は山のようにあるのに実験的に喫煙と RA の関連を支持する論文は 1 つもなかった。むしろタバコは RA の発症を抑制するという動物実験の論文もあった。

そこで、まず、MH7A 細胞をタバコの煙抽出物で刺激したところ、主流煙も副流煙も IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 の産生を増強すること、TNF α による炎症性サイトカイン誘導活性も増強することなどが分かった。⁵¹⁾ RA 患者由来の滑膜細胞でも同様であった。さらに、タバコの煙による IL-1 β の誘導機構について検討したところ、煙成分中の多環芳香族炭化水素がその受容体 AhR を介して NF- κ B を活性化し、IL-1 β 遺伝子プロモーター上の新しい NF- κ B サイトを介して IL-1 β の転写を亢進することが分かった。⁵²⁾ 次に、マウスを用いたコラーゲン誘導性関節炎モデルを用いて、タバコの抽出物の影響を調べたところ、主流煙も副流煙も、マウスにコラーゲンを免疫すると同時、あるいは、免疫する前日、腹腔内又は鼻腔内いずれの投与によっても関節炎の発症を増強し、病態を悪化させた (Fig. 6)。^{53,54)} タバコの量は、ヒトに換算してタバコの煙成分が全量体内に吸収され、均一に分布すると仮定したとき、たったの十数本分に相当することがわかった。これは、ヘビースモーカーなら簡単に到達する量であり、副流煙を吸った場合でも容易に到達できる量である。私の考えでは、タバコ煙成分中の多環芳香族炭化水素 (PAHs) が、滑膜細胞に働いて慢性的な炎症性サイトカインの誘導を促し、同時に RA に関与するとされている Th17 の誘導を促す。Th17 から産生される IL-17 はマクロファージから IL-1 や TNF α を誘導する。その結果、軟骨、骨破壊と滑膜細胞の増殖が起こり、RA が発症する。また、PAHs 以外の化学物質も関与している可能性もある (Fig. 7)。

現在環境中には多くの化学物質があふれている。特に産業革命以降、工場、ボイラーや自動車など化石燃料由来の化学物質や農薬、医薬品などの合成化学物質が大量に環境中に放出されてきた。それらが長い間に環境中に蓄積し、食べ物や飲物を通して体内に入ってきて、タバコを吸わない人たちにもなんらかの影響を与えている可能性がある。その結果、西欧で 17 世紀以降に初めて RA が発生したのではないだろうか。タバコだけでなく排気ガスなども RA

Fig. 6. Augmenting Effects of Cigarette Smoke Condensates (CSC) on Collagen-induced Arthritis in Mice

CSC of main or side stream were intranasally administered into DBA1/J mice one day before immunization, and induction of arthritis and degree of the disease were determined.

Fig. 7. Possible Mechanism of Cigarette Smoke Contribution to the Induction and Development of RA

の発症や悪性化に寄与していると思われる。⁵⁵⁾

さて、RAの発症は女性に多いことが知られている。エストラジオール (E2) で MH7A 細胞や RA 患者由来の滑膜細胞を刺激したところ IL-1α が誘導され、それには IL-1α 遺伝子プロモーター領域の GC rich 部位に結合している Sp1 の活性を E2 がエストロゲン受容体 α を介して増強するためであるということが明らかになった。⁵⁶⁾ さらに、男性ホルモンは男性ホルモン受容体を介して滑膜細胞において炎症性サイトカインの発現を抑制した。^{57,58)} 以上のことから、RA 患者に女性が多い理由の 1 つに滑膜細胞における炎症性サイトカインの誘導に性ホルモンが寄与していることが示唆された。現在、われわれは、マウスにおける関節炎を増強する成分に

ついても明らかにしようとしている。これらのことが明らかになれば、より一層タバコと RA との関係が明らかになると思われる。

10. IL-1 の細胞増殖制御

既述のように、アメリカ留学時代に IL-1 によるヒト・メラノーマ細胞株 A375 の増殖抑制作用を見出した。²⁾ 当時、IL-1 は胸腺細胞や繊維芽細胞の増殖を促進することから増殖促進因子であると考えられてきた。私どもの発見はそれとは全く相反するものであったが、現在では IL-1 は多くの細胞に対して細胞障害活性、増殖抑制活性を示すことが明らかになっている。私どもは A375 細胞に対する増殖抑制作用の解析を行い、このテーマは 20 年以上にわたり続くことになった (Fig. 8)。まず、IL-1 は細胞周期を G0/G1 期で止めること、⁵⁹⁾ IL-1 により誘導される IL-6 が部分的に IL-1 の増殖阻害活性に寄与すること、⁶⁰⁾ IL-1 の作用には ERK と p38MAPK が関与すること、⁶¹⁾ p38MAPK の下流に位置する転写因子 CHOP が抑制性の C/EBP 転写因子と結合することにより IL-1 による IL-6 の誘導を増強すること、^{62,63)} ポリアミン合成酵素オルニチン・デカルボキシラーゼ (ornithine decarboxylase; ODC) の活性阻害が寄与することなどが明らかになった。⁶⁴⁾ さらに、ODC の活性阻害には ODC の阻害タンパクであるアンチザイム (antizyme; AZ) の量が増え、その原因として AZ の mRNA が増えることな

択性があらわれたものと思われる。事実、糖鎖結合 IL-1 の体内動態は糖鎖を結合させることにより変化が認められた。これらの研究は IL-1 以外の複数の活性を持つタンパク性の生理活性物質を医薬品として開発するうえでも貴重な情報を与えるものと思われる。

12. IL-1 をターゲットにした慢性炎症性疾患の治療

IL-1 は様々な慢性炎症性疾患のメディエーターであることから、その作用を阻害する治療薬の開発が進んでいる。最も臨床応用が進んでいるのは IL-1Ra (IL-1 receptor antagonist: IL-1ra, IRAP と呼ばれる、商標名アナキンラ) である。IL-1Ra は、IL-1RI, IL-1RII に結合するがアゴニスト活性のない体内に存在する IL-1 インヒビターである。⁷⁵⁾ IL-1Ra の IL-1RI に対する親和性は、IL-1 α , β と同程度であるが、IL-1RII に対しては、IL-1 の 10^3 – 10^4 分の 1 である。また、*in vitro* では、IL-1 の作用を 50% 抑制するためには IL-1Ra は IL-1 の 10–100 倍量、完全に抑制するためには 100–1000 倍量必要である。種々の動物疾患モデルで IL-1Ra の有効性が明らかにされている。

以上のような経過を踏まえ、IL-1Ra のヒトへの臨床応用がなされている。ヒト敗血症ショック患者を対象に、フェーズ III での IL-1Ra の効果が調べられたが、動物実験でみられた劇的な効果は認められなかった。⁷⁶⁾ また、臓器移植に伴うステロイド低抗性の 17 名の移植片宿主反応患者に IL-1Ra を投与した結果、皮膚、腸、肝でそれぞれ 57%, 82%, 18% の改善が認められた。⁷⁷⁾ 関節リウマチを対象として、10000 人以上の患者に投与され効果が調べられた結果、炎症、痛み、病状の改善が認められた。副作用は、注射による局所反応と軽度の易感染性である。しかし、TNF インヒビター投与でみられる日和見感染、特に結核感染はみられなかった。⁷⁸⁾

T 細胞、B 細胞の関与しない自然免疫系の遺伝子異常で発症する自己炎症性疾患がある。症状としては、全身性炎症を持続あるいは繰り返す、発熱、皮膚・関節・眼などにおける炎症を伴う。クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome; CAPS: NLRP3 遺伝子異常で起こる NLRP インフラマソームの活性化の結果 IL-1 β の過剰産生が起こる) として、家族性寒冷自己炎症症候群

(familial cold autoinflammatory syndrome; FCAS: 腹部、胸部、関節の疼痛と腫脹を伴う発作性に起こる発熱を特徴として、周期的に症状が繰り返される遺伝性の病気),⁷⁹⁾ マックル・ウェルズ症候群 (Muckle-Wells syndrome; MWS),⁸⁰⁾ 新生児期発症多臓器系炎症性疾患/慢性炎症性神経皮膚関節症候群 (neonatal-onset multisystem inflammatory disease / chronic inflammatory neurological cutaneous articular syndrome; NOMID/CINCA)⁸¹⁾ の 3 つのフェノタイプがあり、Pyrin (NLRP インフラマソームの構成成分) 遺伝子の異常として家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever; FMF),⁸²⁾ IL-1Ra の欠損が原因の deficiency of the interleukin 1 receptor antagonist (DIRA),⁸³⁾ TNF レセプター遺伝子の異常として tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS),⁸⁴⁾ メバロン酸キナーゼ遺伝子の異常が原因の高 IgD 症候群 (hyperimmunoglobulinemia D syndrome; HIDS),⁸⁵⁾ LPIN2 (phosphatidate phosphatase) 遺伝子の異常としてマジード (Majeed) 症候群,⁸⁶⁾ proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1 (PSTPIP1) 遺伝子の異常が原因の PAPA (パパ) 症候群 (pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne syndrome; PAPA Syndrome) があり,⁸⁷⁾ いずれも IL-1 β の過剰産生、あるいは、異常活性発現 (DIRA の場合) を伴う。これらの自己炎症性疾患にアナキンラが治療効果を示す。興味深いことに、アナキンラには、MWS でみられる感音性難聴の改善がみられる (Table 3)。さらに、II 型糖尿病の合併症,⁸⁸⁾ 痛風,⁸⁹⁾ ベーチエット病,⁹⁰⁾ 急性心筋梗塞後の心筋肥大,⁹¹⁾ シュニッツラー (Schnitzler) 症候群 (慢性的な蕁麻疹、周期的な発熱、骨痛、関節痛、体重減少、倦怠感、疲労、リンパ腺、脾臓、肝臓の肥大を伴う原因不明の疾患),⁹²⁾ 成人スティル病 (adult onset Still's disease; AOSD: 発熱、関節痛、皮疹を主症状とする疾患),⁹³⁾ 特発性再発性心膜炎 (idiopathic recurrent pericarditis)⁹⁴⁾ などの炎症性疾患や多発性骨髄腫にも有効であり、その対象疾患は広がりを見せている。ただし、アナキンラの欠点として、半減期が短いため毎日皮下注射しなければならないということがある。

一方、FCAS と MWS に対してリロナセプト (ヒト IgG1 の Fc 領域とヒト IL-1RI と IL-1RAcP の N

Table 3. The Effectiveness of IL-1 Blockage in Hereditary Autoinflammatory Syndromes

Disease	Gene
CAPS	NLRP3
FCAS	
MWS	
NOMID/CINCA	
FMF	Pyrin
DIRA	IL-1Ra
TRAPS	TNF receptor
HIDS	Mevalonate kinase
Majeed syndrome	LPIN2
PAPA syndrome	PSTPIP1

CAPS: cryopyrin-associated periodic syndrome, FCAS: familial cold autoinflammatory syndrome, MWS: Muckle-Wells syndrome, NOMID/CINCA: neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic inflammatory neurological cutaneous articular syndrome, FMF: familial Mediterranean fever, DIRA: deficiency of the interleukin 1 receptor antagonist, TRAPS: tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, HIDS: hyper immunoglobulinemia D syndrome, PAPA syndrome: pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne syndrome.

末端部分の融合タンパク質)が,⁹⁵⁾ FCAS, MWS と NOMID/CINCA に対して, カナキマブ (ヒト化抗ヒト IL-1 β モノクローナル抗体) が有効である。⁹⁶⁾ リリナセプトは週 1 回皮下注射, カナキマブは 8 週毎に皮下投与で効果があるので患者にとっても幸いである。

また, IL-1Ra の血中濃度は, 病態をあらわす指標となる可能性がある。活動期の SLE, 冠状動脈疾患, 手術, IL-2, IL-4, IL-6 投与, 子癇前症, 高 IgD 症候群, 敗血症, 潰瘍性大腸炎, 嚢胞性線維症, 熱傷, 紫外線皮膚炎, 成人性呼吸窮迫症候群, 無精子症, 精子奇形, 細菌感染, 尿路感染症, 細菌性髄膜炎, 慢性肝炎, 人工透析, 散在性汎気管支炎患者, エンドトキシン, IFN α 投与健常人や老人の血中や体液中の IL-1Ra 濃度の上昇が報告されている。

謝辞 レクチンから始まって, リシン, MIF, そして最後には IL-1 に至る研究生生活でした。MIF でサイトカインに出会い, アメリカ留学で IL-1 に出会い, 今日まで IL-1 に関して研究できたことは大変幸せでした。IL-1 がクローニングされたころは, IL-1 研究ももう終わりかと思われましたが, それが始まりでした。いまでは IL-1 阻害剤が多く慢性炎症性疾患の治療薬として注目を浴びていま

す。今後もその傾向は続くでしょう。振り返りますと, 卒業研究でタンパク, 核酸, 水銀の研究テーマの中でタンパクを選んだのが私の一生の研究の方向性を決めました。恩師 (浮田忠之進, 大沢利昭, 富田基郎, 野島庄七, 橋本達一郎, Oppenheim 先生), 共同研究者 (特に松島綱治先生), 研究室のスタッフ (林 秀敏, 瀧井猛将, 伊藤佐生智, 千葉拓, 石原英子先生), 学生さんに恵まれました。この総説でとりあげた私たちの研究成果は, それらの方々の協力なくしては成し遂げることはできませんでした。最後に恩師, 浮田忠之進教授の言葉「何でもやってみなきや分かんよ!」に励まされ, 今日まで研究を続けてこられたことを感謝致します。

REFERENCES

- 1) Onozaki K., Matsushima K., Kleinerman E. S., Saito T., Oppenheim J. J., *J. Immunol.*, **135**, 314–320 (1985).
- 2) Onozaki K., Matsushima K., Aggarwal B. B., Oppenheim J. J., *J. Immunol.*, **135**, 3962–3968 (1985).
- 3) Dinarello C. A., *Blood*, **87**, 2095–2147 (1996).
- 4) Lomedico P. T., Gubler U., Hellmann C. P., Dukovich M., Giri J. G., Pan Y. C., Collier K., Semionow R., Chua A. O., Mizel S. B., *Nature*, **312**, 458–462 (1984).
- 5) Church L. D., Cook G. P., McDermott M. F., *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, **4**, 34–42 (2008).
- 6) Dinarello C. A., *Annu. Rev. Immunol.*, **27**, 519–550 (2009).
- 7) Werman A., Werman-Venkert R., White R., Lee J. K., Werman B., Krelin Y., Voronov E., Dinarello C. A., Apte R. N., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 2434–2439 (2004).
- 8) Schwarz T., Luger T. A., *J. Photochem. Photobiol. B*, **4**, 1–13 (1989).
- 9) Sims J. E., Acres R. B., Grubin C. E., McMahon C. J., Wignall J. M., March C. J., Dower S. K., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 8946–8950 (1989).
- 10) McMahon C. J., Slack J. L., Mosley B., Cosman D., Lupton S. D., Brunton L. L., Grubin C. E., Wignall J. M., Jenkins N. A., Brannan C. I., Copeland N. G., Huebner K., Croce C. M., Cannizzarro L. A., Benjamin D., Dower S. K., Spriggs M. K., Sims J. E., *EMBO J.*,

- 10, 2821–2832 (1991).
- 11) Sims J. E., Gayle M. A., Slack J. L., Alderson M. R., Bird T. A., Giri J. G., Colotta F., Re F., Mantovani A., Shanebeck K., Grabsteine K. H., Dower S. K., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 6155–6159 (1993).
- 12) Takii T., Akahoshi T., Kato K., Hayashi H., Marunouchi T., Onozaki K., *Eur. J. Immunol.*, **22**, 1221–1227 (1991).
- 13) Takii T., Niki N., Yang D., Kimura H., Ito A., Hayashi H., Onozaki K., *J. Interferon Cytokine Res.*, **15**, 1065–1073 (1995).
- 14) Takii T., Ito A., Kawashima S., Ninomiya A., Matsumura T., Hayashi H., Onozaki K., *Eur. Cytokine Netw.*, **10**, 237–246 (1999).
- 15) Ito A., Takii T., Matsumura T., Onozaki K., *J. Immunol.*, **162**, 4260–4265 (1999).
- 16) Ito A., Takii T., Soji T., Onozaki K., *J. Interferon Cytokine Res.*, **17**, 55–61 (1997).
- 17) Greenfeder S. A., Nunes P., Kwee L., Labow M., Chizzonite R. A., Ju G., *J. Biol. Chem.*, **270**, 13757–13765 (1995).
- 18) Cao Z., Xiong J., Takeuchi M., Kurama T., Goeddel D. V., *Nature*, **383**, 443–446 (1996).
- 19) Takaesu G., Kishida S., Hiyama A., Yamaguchi K., Shibuya H., Irie K., Ninomiya-Tsuji J., Matsumoto K., *Mol. Cell*, **5**, 649–658 (2000).
- 20) Ninomiya-Tsuji J., Kishimoto K., Hiyama A., Inoue J., Cao Z., Matsumoto K., *Nature*, **398**, 252–256 (1999).
- 21) Nakae S., Asano M., Horai R., Sakaguchi N., Iwakura Y., *J. Immunol.*, **167**, 90–97 (2001).
- 22) Solari R., Smithers N., Page K., Bolton E., Champion B. R., *Cytokine*, **2**, 129–141 (1990).
- 23) Sutton C., Brereton C., Keogh B., Mills K. H., Lavelle E. C., *J. Exp. Med.*, **203**, 1685–1691 (2006).
- 24) Bagby G. C. Jr., *Blood Rev.*, **3**, 152–161 (1989).
- 25) Fibbe W. E., Van Damme J., Billiau A., Duinkerken N., Lurvink E., Ralph P., Altrock B. W., Kaushansky K., Willemze R., Falkenburg J. H., *Blood*, **72**, 860–866 (1988).
- 26) Szűcs A., Stefano G. B., Hughes T. K., Rózsa K. S., *Cell. Mol. Neurobiol.*, **12**, 429–438 (1992).
- 27) Freidin M., Bemett M. V., Kessler J. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 10440–10443 (1992).
- 28) Dunn A. J., *Ann. NY Acad. Sci.*, **917**, 608–617 (2000).
- 29) Sommer C., Kress M., *Neurosci. Lett.*, **361**, 184–187 (2004).
- 30) Griffin W. S., Stanley L. C., Ling C., White L., MacLeod V., Perrot L. J., White C. L. 3rd., Araoz C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 7611–7615 (1989).
- 31) Rogers J. T., Leiter L. M., McPhee J., Cahill C. M., Zhan S. S., Potter H., Nilsson L. N., *J. Biol. Chem.*, **274**, 6421–6431 (1999).
- 32) Krueger J. M., Fang J., Taishi P., Chen Z., Kushikata T., Gardi J., *Ann. NY Acad. Sci.*, **856**, 148–159 (1998).
- 33) Maier S. F., Watkins L. R., *Brain Res.*, **695**, 279–282 (1995).
- 34) Onozaki K., “Cytokine, Chemokine no subete,” eds. by Kasakura S., Matsushima K., Nihonigakukan Co., Ltd., Tokyo, 2004, pp. 81–92.
- 35) Okusawa S., Gelfand J. A., Ikejima T., Comolly R. J., Dinarello C. A., *J. Clin. Invest.*, **81**, 1162–1172 (1988).
- 36) Besedovsky H., Rey A., Sorkin E., Dinarello C. A., *Science*, **233**, 652–654 (1986).
- 37) Daynes R. A., Robertson B. A., Cho B., Burnham D. K., Newton R., *J. Immunol.*, **139**, 103–109 (1987).
- 38) Araki M., Yano T., Hayashi H., Takii T., Suzuki K., Onozaki K., *Int. J. Cancer*, **56**, 275–280 (1994).
- 39) Kimura H., Inukai Y., Takii T., Furutani Y., Shibata Y., Hayashi H., Sakurada S., Okamoto T., Inoue J., Oomoto Y., Onozaki K., *Cytokine*, **10**, 872–879 (1998).
- 40) Enya K., Hayashi H., Takii T., Ohoka N., Kanata S., Okamoto T., Onozaki K., *J. Leukoc. Biol.*, **83**, 190–199 (2008).
- 41) Hayashi H., Shimizu R., Fujii K., Itoh S., Yang D., Onozaki K., *Int. J. Cancer*, **71**, 416–421 (1997).
- 42) Kerbel R. S., *Am. J. Pathol.*, **141**, 519–524 (1992).
- 43) Kobayashi Y., Ichijo Y., Nagatake H., Watanabe N., Nishizawa K., Goto M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **199**, 1035–1040 (1994).

- 44) Miyazawa K., Mori A., Okudaira H., *J. Biochem.* (Tokyo), **124**, 1153–1162 (1998).
- 45) Tamaki A., Hayashi H., Nakajima H., Takii T., Katagiri D., Miyazawa K., Hirose K., Onozaki K., *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 407–410 (2004).
- 46) Rothschild B. M., *J. Rheumatol.*, **28**, 245–250 (2001).
- 47) Rothschild B. M., Turner K. R., DeLuca M. A., *Science*, **241**, 1498–1501 (1988).
- 48) Harrison B. J., Silman A. J., Wiles N. J., Scott D. J., Symmons D. P., *Arthritis Rheum.*, **44**, 323–330 (2001).
- 49) Hutchinson D., Shepstone L., Moots R., Lear J. T., Lynch M. P., *Ann. Rheum. Dis.*, **60**, 223–227 (2001).
- 50) Padyukov L., Silva C., Stolt P., Alfredsson L., Klareskog L., *Arthritis Rheum.*, **50**, 3085–3092 (2004).
- 51) Shizu M., Itoh Y., Sunahara R., Chujo S., Hayashi H., Ide Y., Takii T., Koshiko M., Chung S. W., Hayakawa K., Miyazawa K., Hirose K., Onozaki K., *J. Interferon Cytokine Res.*, **28**, 509–521 (2008).
- 52) Adachi M., Okamoto S., Chujo S., Arakawa T., Yokoyama M., Yamada K., Hayashi A., Akita K., Takeno M., Itoh S., Takii T., Waguri-Nagaya Y., Otsuka T., Hayakawa K., Miyazawa K., Onozaki K., *J. Interferon Cytokine Res.*, (in press) doi:10.1089/jir.2012.0107.
- 53) Chujo S., Okamoto S., Sunahara R., Adachi M., Yamada K., Hayashi H., Takii T., Hayakawa K., Onozaki K., *Int. Immunopharmacol.*, **10**, 1194–1199 (2010).
- 54) Okamoto S., Adachi M., Chujo S., Yamada K., Akita K., Itoh S., Takii T., Hayakawa K., Onozaki K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **404**, 1088–1092 (2011).
- 55) Onozaki K., *Inflamm. Allergy Drug Targets*, **8**, 364–368 (2009).
- 56) Itoh Y., Hayashi H., Miyazawa K., Kojima S., Akahoshi T., Onozaki K., *J. Immunol.*, **178**, 3059–3066 (2007).
- 57) Itoh Y., Hayashi H., Xu J., Takii T., Miyazawa K., Ariga H., Akahoshi T., Waguri-Nagaya Y., Otsuka T., Okamoto T., Onozaki K., *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 1140–1143 (2007).
- 58) Xu J., Itoh Y., Hayashi H., Takii T., Miyazawa K., Onozaki K., *Biol. Pharm. Bull.*, **34**, 1724–1730 (2011).
- 59) Morinaga Y., Hayashi H., Takeuchi A., Onozaki K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **173**, 186–192 (1990).
- 60) Morinaga Y., Suzuki H., Takatsuki F., Akiyama Y., Taniyama T., Matsushima K., Onozaki K., *J. Immunol.*, **143**, 3538–3542 (1989).
- 61) Itoh S., Hattori T., Hayashi H., Mizutani Y., Todo M., Takii T., Yang D., Lee J. C., Matsufuji S., Murakami Y., Chiba T., Onozaki K., *J. Immunol.*, **162**, 7434–7440 (1999).
- 62) Hattori T., Itoh S., Hayashi H., Chiba T., Takii T., Yoshizaki K., Onozaki K., *J. Interferon Cytokine Res.*, **21**, 323–332 (2001).
- 63) Hattori T., Ohoka N., Hayashi H., Onozaki K., *FEBS Lett.*, **541**, 33–39 (2003).
- 64) Endo Y., Matsushima K., Onozaki K., Oppenheim J. J., *J. Immunol.*, **141**, 2342–2348 (1988).
- 65) Yang D., Hayashi H., Takii T., Mizutani Y., Inukai Y., Onozaki K., *J. Biol. Chem.*, **272**, 3376–3383 (1997).
- 66) Arakawa T., Yamamura T., Hattori T., Hayashi H., Mori A., Yoshida A., Uchida C., Kitagawa M., Onozaki K., *Int. Immunopharmacol.*, **8**, 80–89 (2008).
- 67) Arakawa T., Hayashi H., Itoh S., Takii T., Onozaki K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **392**, 369–372 (2010).
- 68) Takei Y., Wada K., Chiba T., Hayashi H., Ishihara H., Onozaki K., *Lymphokine Cytokine Res.*, **13**, 265–270 (1994).
- 69) Takei Y., Chiba T., Wada K., Hayashi H., Yamada M., Kuwashima J., Onozaki K., *J. Interferon Cytokine Res.*, **15**, 713–719 (1995).
- 70) Chiba T., Nabeshima S., Takei Y., Onozaki K., *Glycoconjugate J.*, **15**, 63–67 (1998).
- 71) Nabeshima S., Chiba T., Takei Y., Ono A., Moriya K., Onozaki K., *Glycoconjugate J.*, **15**, 491–498 (1998).
- 72) Chiba T., Moriya K., Nabeshima S., Hayashi H., Kobayashi Y., Sasayama S., Onozaki K., *Glycoconjugate J.*, **16**, 499–505 (1999).
- 73) Sasayama S., Moriya K., Chiba T., Matsumura T., Hayashi H., Hayashi A., Onozaki K., *Glycoconjugate J.*, **17**, 353–359 (2000).
- 74) Ootsubo M., Chiba T., Kobayashi Y., Hayashi H., Hayashi A., Onozaki K., *Glycocon-*

- jugate J.*, **20**, 119–131 (2004).
- 75) Eisenberg S. P., Evans R. J., Arend W. P., Verderber E., Brewer M. T., Hannum C. H., Thompson R. C., *Nature*, **343**, 341–346 (1990).
  - 76) Opal S. M., Fisher C. J. Jr., Dhainaut J. F., Vincent J. L., Brase R., Lowry S. F., Sadoff J. C., Slotman G. J., Levy H., Balk R. A., Shelly M. P., Pribble J. P., LaBrecque J. F., Lookabaugh J., Donovan H., Dubin H., Baughman R., Norman J., DeMaria E., Matzel K., Abraham E., Seneff M., *Crit. Care Med.*, **25**, 1115–1124 (1997).
  - 77) Antin J. H., Weinstein H. J., Guinan E. C., McCarthy P., Bierer B. E., Gilliland D. G., Parsons S. K., Ballen K. K., Rimm I. J., Falzarano G., Bloedow D. C., Abate L., Lebsack M., Burakoff S. J., Ferrara J. L. M., *Blood*, **84**, 1342–1348 (1994).
  - 78) Kary S., Burmester G. R., *Int. J. Clin. Pract.*, **57**, 231–234 (2003).
  - 79) Metyas S. K., Hoffman H. M., *J. Rheumatol.*, **33**, 2085–2087 (2006).
  - 80) Hawkins P. N., Lachmann H. J., Aganna E., McDermott M. F., *Arthritis Rheum.*, **50**, 607–612 (2004).
  - 81) Neven B., Marvillet I., Terrada C., Ferster A., Boddaert N., Couloignier V., Pinto G., Pagnier A., Bodemer C., Bodaghi B., Tardieu M., Prieur A. M., Quartier P., *Arthritis Rheum.*, **62**, 258–267 (2010).
  - 82) Calligaris L., Marchetti F., Tommasini A., Ventura A., *Eur. J. Pediatr.*, **167**, 695–696 (2008).
  - 83) Schnellbacher C., Ciocca G., Menendez R., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R., Duarte A. M., Rivas-Chacon R., *Pediatr. Dermatol.*, doi:10.1111/j.1525-1470.2012.01725.x. (2012).
  - 84) Simon A., Bodar E. J., van der Hilst J. C., van der Meer J. W., Fiselier T. J., Cuppen M. P., Drenth J. P., *Am. J. Med.*, **117**, 208–210 (2004).
  - 85) Bodar E. J., van der Hilst J. C., Drenth J. P., van der Meer J. W., Simon A., *Neth. J. Med.*, **63**, 260–264 (2005).
  - 86) Herlin T., Fiirgaard B., Bjerre M., Kerndrup G., Hasle H., Bing X., Ferguson P. J., *Ann. Rheum. Dis.*, **72**, 410–413 (2013).
  - 87) Dierselhuis M. P., Frenkel J., Wulffraat N. M., Boelens J. J., *Rheumatology* (Oxford), **44**, 406–408 (2005).
  - 88) Larsen C. M., Faulenbach M., Vaag A., Vølund A., Ehse J. A., Seifert B., Mandrup-Poulsen T., Donath M. Y., *N. Engl. J. Med.*, **356**, 1517–1526 (2007).
  - 89) So A., De Smedt T., Revaz S., Tschopp J., *Arthritis Res. Ther.*, **9**, R28 (2007).
  - 90) Botsios C., Paolo Sfriso P., Furlan A., Punzi L., Dinarello C. A., *Ann. Intern. Med.*, **149**, 284–286 (2008).
  - 91) Abbate A., Kontos M. C., Grizzard J. D., Biondi-Zoccai G. G., Van Tassell B. W., Robati R., Roach L. M., Arena R. A., Roberts C. S., Varma A., Gelwix C. C., Salloom F. N., Hastillo A., Dinarello C. A., Vetrovec G. W., VCU-ART Investigators, *Am. J. Cardiol.*, **105**, 1371–1377 (2010).
  - 92) Schuster C., Kränke B., Aberer E., Arbab E., Sturm G., Aberer W., *Int. J. Dermatol.*, **48**, 1190–1194 (2009).
  - 93) Nordström D., Knight A., Luukkainen R., van Vollenhoven R., Rantalaiho V., Kajalainen A., Brun J. G., Proven A., Ljung L., Kautiainen H., Pettersson T., *J. Rheumatol.*, **39**, 2008–2011 (2012).
  - 94) Picco P., Brisca G., Traverso F., Loy A., Gattorno M., Martini A., *Arthritis Rheum.*, **60**, 264–268 (2009).
  - 95) Hoffman H. M., Throne M. L., Amar N. J., Sebai M., Kivitz A. J., Kavanaugh A., Weinstein S. P., Belomestnov P., Yancopoulos G. D., Stahl N., Mellis S. J., *Arthritis Rheum.*, **58**, 244324–244352 (2008).
  - 96) Lachmann H. J., Lowe P., Felix S. D., Rordorf C., Leslie K., Madhoo S., Wittkowski H., Bek S., Hartmann N., Bosset S., Hawkins P. N., Jung T., *J. Exp. Med.*, **206**, 1029–1036 (2009).