

## リウマチ治療薬のトレンド

芝崎 誠司

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) は、全身の関節における滑膜の炎症を特徴とした自己免疫疾患である。症状としてはまず、手指や手首、足の関節に痛みが見られる。進行すると、関節を取り巻く滑膜が増殖し、軟骨が破壊される。炎症巣に動員された免疫担当細胞や増殖した滑膜細胞から作られた炎症性サイトカインやマトロプロテイナーゼの作用により、滑膜組織や骨組織が破壊され、関節の変形に至る。30歳から50歳代にかけて多く発症することが多く、女性の罹患率は男性の3~4倍にもなる。また、日本では100万人ほどが、世界では2000万人以上が罹患していると推定されている。原因はよく分かっていないが、「遺伝的因子」や細菌やウイルスなどの感染といった「環境的因子」により免疫システムの異常が起きていると考えられている。

RAの歴史は非常に古く、アメリカンインディアンの遺骨の研究により骨変形が確認されており、約3000年前からあった病気であるという説がある。また、コロンブスやルノーワールなど歴史上の有名人もRAであったと言われており、現代だけでなく、時代を通じて多くの人々を苦しめてきた疾患でもある。

これまでの治療薬としては、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)、副腎皮質ステロイドが主流であった。NSAIDは疼痛抑制のために使用され、DMARDとしてはメトトレキセートやオーラノフィンなどが使用されてきた。副腎皮質ステロイド剤として主に用いられてきたプレドニゾロンは、骨粗鬆症、易感染性、消化性潰瘍などの副作用を高頻度に招くという問題点があった。しかし、ここ10年はRAの治療は劇的に進歩を遂げてきている。それは、他ならぬ抗体医薬の登場によるものである。臨床的には他のタンパク質製剤とまとめて「生物学的製剤」という名称が多く使われる。現在、我が国で使用できるRA治療薬のうち抗体医薬は、最近承認されたゴリムマブ (Golimumab) を加えて6種となった (表1)。ほとんどの製剤が炎症性サイトカインやそのレセプターを標的と

しており、これらにより惹起される炎症反応による関節破壊を抑制し高い効果を有するのが特徴である。また、破壊された関節が修復されることもある。実際、車いすで来院した患者が、これらの生物学的製剤の点滴だけで杖もつかずに歩けるようになった例もある。一方、抗体医薬は比較的少ない投与回数でRA治療に効果を発揮するが、コスト高の側面をすぐに解決するのは難しい状況である。1回の注射で自己負担額 (3割の場合) だけでも数万円ほど掛かり、今後の薬剤開発において避けて通れない問題である。

このように抗体医薬が脚光を浴びる一方で、低分子化合物によるRAへの効果も見いだされている。免疫抑制薬FTY720 (フィンゴリモド) によりRAの進行が顕著に阻害されることが、SKGマウス (RA様の炎症を発症する) を用いた研究で示唆されている<sup>1)</sup>。同研究ではβグルカンの注射による炎症誘導後、FTY720を経口投与することで関節の炎症が収まっていくことが確認されている。

FTY720は冬虫夏草の一種 *Isaria sinclairii* が生産するマイリオシンをリード化合物として改変されたS1P (スフィンゴシン1-リン酸) 受容体調節薬である<sup>2)</sup>。S1Pは細胞増殖、運動、形態、アポトーシスなどに関わっており、複数の受容体が知られている。FTY720はスフィンゴシンキナーゼによりリン酸化されてFTY720-Pに変換された後、受容体の一つであるS1P<sub>1</sub>受容体のアゴニストとして、受容体の内在化を強力に誘導する。そして、胸腺や2次リンパ系組織からの成熟リンパ球の移出を阻害することで免疫抑制作用を発揮する。では、RA薬としてはどのように作用しているのだろうか。Kitanoらは、S1PはRA患者では濃度が高まっており、S1Pが炎症メディエーターであるプロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) の産生を促進することを報告している<sup>3)</sup>。上記のSKGモデルマウスを用いた実験で関節の炎症が治まったのは、S1Pによる滑膜細胞のPGE<sub>2</sub>産生を、FTY720-Pが受容体の内在化を介して阻害した結果によるものと考えられる。現在、FTY720は中枢神経系の自己免疫疾患である多発性硬化症に適応が認められており、新しい作用メカニズムに基づくリウマチ治療薬としての適応も期待される。抗体医薬は基本的に注射による投与が必要であるが、FTY720のような経口投与が可能治療薬が利用できるようになると、経済面だけでなく、RA患者や医療提供者の負担も少なくなるであろう。

表1. 関節リウマチ治療用生物学的製剤

| 一般名         | 分子                  | 認可    |
|-------------|---------------------|-------|
| Infliximab  | 抗TNF $\alpha$ キメラ抗体 | 2003年 |
| Etanercept  | 可溶性TNF $\alpha$ 受容体 | 2005年 |
| Tocilizumab | ヒト化抗IL-6受容体抗体       | 2008年 |
| Adalimumab  | ヒト型抗TNF $\alpha$ 抗体 | 2008年 |
| Abatacept   | CTLA4-Ig            | 2010年 |
| Golimumab   | ヒト型抗TNF $\alpha$ 抗体 | 2011年 |

- 1) Tsunemi, S. et al.: *Clin. Immunol.*, **136**, 197 (2010).
- 2) Chiba, K.: *YAKUGAKU ZASSHI*, **129**, 655 (2009).
- 3) Kitano, M. et al.: *Arthritis Rheum.*, **54**, 742 (2006).