

関節リウマチの病態形成におけるオステオポンチンエピトープの役割

アステラス製薬 (株)・酒井 文彦

従来より OPN(Osteopontin)は $\alpha v \beta 3$ integrin と結合する RGD 配列を持つことから、破骨細胞上の $\alpha v \beta 3$ integrin を介して破骨細胞活性化に関与することが知られている。一方、トロンビン切断型 OPN はその C 端にある SVVYGLR 配列(human)を介して $\alpha 9 \beta 1$ integrin と結合し、 $\alpha 9 \beta 1$ 発現細胞を接着・遊走することが示唆されている。そこで我々は SLAYGLR 配列(mouse)に対する抗体 M5 を作製し検討したところ切断型 OPN と $\alpha 9 \beta 1$ 発現細胞との接着を阻害するばかりか RGD-dependent な $\alpha v \beta 3$ 発現細胞との結合をも同時に阻害することが判明した。そこで抗炎症作用と関節破壊抑制作用を期待し、関節リウマチモデルでの検討を行なった。

関節炎モデルとしては抗体誘導関節炎モデル (AbIA) を用いた。切断型 OPN に対する遊走能に関し、正常動物での白血球では遊走能を認めなかったが、AbIA 発症マウスの白血球においては亢進が認められた。そして、M5 抗体はこの遊走を完全に阻害することが出来た。また、AbIA での評価においては予防効果に加え治療効果をも示した。関節炎部位の組織学的評価によれば滑膜肥厚、関節破壊、炎症性細胞の浸潤を強力に抑制していた。また、同部位について RT-PCR でサイトカインの発現を調べたところ発症に伴い OPN、IL-1 β 、TNF α 、IL-6 それに $\alpha 9$ 、 $\alpha 4$ インテグリンが亢進しており M5 抗体投与によりそれらが抑制されていた。その他、M5 抗体は in vitro で PTH や IL-1 による骨吸収を抑え、RANKL 誘発破骨細胞分化をも抑えた。このようにトロンビン切断によって露出する OPN エピトープ、SLAYGLR 配列は、関節炎の病態形成における OPN の機能を決定する重要なエピトープであることが明らかとなった。別途、SVVYGLR 配列に対する抗体を作製しサルコラーゲン関節炎モデルでもその有効性を確認している。

臨床で著効を示す TNF ブロッカー等では易感染性が指摘されている。OPN 抗体である M5 抗体投与によってもこのような兆候が観察されるかどうかについて、マウスでの *C. albicans* による真菌全身感染モデルで検討を行った。その結果、抗 TNF α 抗体は易感染性を示したが M5 抗体では易感染性は認められなかった。

以上より、トロンビン切断によって露出する OPN エピトープ、SVVYGLR に対する抗体は感染防御に対する免疫能には影響を与えず、関節リウマチに対し強力な抗炎症作用と明確な関節破壊抑制作用を持つ新しいタイプの抗体医薬となることが期待される。