

## Intra-articular delivery of AAV vectors encoding PD-L1 attenuates joint inflammation and tissue damage in a mouse model of rheumatoid arthritis

### PD-L1をコードするAAVベクターの関節内投与は関節リウマチのマウスモデルにおける関節の炎症と組織損傷を軽減する

Li W, Sun J, Feng SL, Wang F, Miao MZ, Wu EY, Wallet S, Loeser R and Li C.

*Frontiers in immunology* 3;14:1116084, 2023.

関節リウマチ(RA)は、免疫の異常により関節に炎症が起こり、関節の疼痛や腫脹が起こり、進行すると関節の変形や機能障害を来す慢性炎症性自己免疫疾患の一つである。根治的治療法はなく、抗リウマチ薬、サイトカイン阻害薬およびステロイドの投与が行われる。しかし、薬剤に対して強い反応を示す患者は30%未満であり、症状の改善が認められないなどの問題点がある。さらに全身適用であるため、症状の強い関節内で効果的な薬物濃度を維持するには高用量の投与が必要となる。一方、通常の薬物による関節内投与では滑膜腔内のクリアランスの観点から罹患関節に持続的な治療薬物濃度を維持することが困難である。

そこで本論文の目的は、滑膜腔内のクリアランス問題を解決し、さらに治療ターゲットをサイトカインから直接免疫細胞を標的にするために、免疫細胞の恒常性を維持するタンパク質(PD-1)のリガンドであるPD-L1を発現させるアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを使用することで、RAの関節炎の発症予防およびすでに発症したRAの関節炎の症状を改善可能かどうかを検証することである。

RAの関節炎モデルマウスであるCIAモデルマウスに、PD-L1を発現させるAAVベクター(AAV5-CB-PD-L1)を投与したところ、関節局所でのT細胞、マクロファージおよび炎症性サイトカインの抑制効果が確認され、関節の腫脹の軽減や滑膜および軟骨の破壊の抑制効果があった。また、すでに関節炎を発症しているCIAモデルマウスにAAV5-CB-PD-L1を投与し、治療効果を検証した結果、同様の効果が確認された。なお全身への影響は認められなかった。

以上より、AAV5-CB-PD-L1を用いた関節内投与による治療は、免疫細胞を抑制し全身的な副作用なく、RAの関節炎を予防および進行抑制することが可能である。このことから、PD-L1の過剰発現は、RAの新たな治療戦略の一つとなりうる。

論文紹介者: 東京歯科大学 薬理学講座 講師 高橋有希