

総 説

腫瘍壊死因子 (TNF α) の来歴

堀内圭輔

防医大誌 (2024) 49 (4) : 113–119

要旨 : Tumor necrosis factor alpha (TNF α) は免疫応答における中心的な炎症性サイトカインである。また、関節リウマチなど自己免疫疾患の分子標的として、本サイトカインに対する薬剤が広く臨床応用されている。しかしながら、TNF α はもともと、炎症性サイトカインとして同定されたわけではなく、名称が示唆するように腫瘍の壊死を誘導する因子として発見されたという経緯がある。また興味深いことに、TNF α は膜型タンパク質の前駆体として産生され、それがADAM17というタンパク質分解酵素で切断されることで、活性化されることが明らかになっている。本稿ではTNF α の同定から、その活性化メカニズム解明に至るまでの来歴を、筆者自身の経験を交えつつ概説する。

索引用語 : TNF α / Coley's toxin / リポ多糖 / ADAM17
/ EGFR

緒 言

TNF α は炎症反応を制御する中心的なサイトカインであり、個体の防御反応に極めて重要な役割を担っている。一方、関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患の病態にも関わる重要な分子であり、エタネルセプトやインフリキシマブなど、TNF α に対する分子標的薬が臨床の場で広く利用されている。しかし、その遺伝子名 (TNF α ; tumor necrosis factor alpha, 腫瘍壊死因子 α) が示すように、もともとは炎症反応を制御する因子として同定されたわけではない。そのTNF α の発見の経緯は、19世紀のニューヨークに遡る。本稿では、このTNF α の発見、その名称の由来、そして、その活性化メカニズムの解明に至る一連の流れを、筆者の経験を交えつつ概略する。

抗腫瘍免疫療法と細菌感染

細菌感染を起こした後に、腫瘍の退縮を認めたという腫瘍患者は、1700年代より稀ながら報告されている。この現象は未だ十分に検証され

ていないが、感染に伴い、何らかの形で腫瘍に対する免疫反応が賦活化された結果だと推測される。米国New York Cancer Hospitalの骨軟部腫瘍の整形外科医William Coley博士 (1862–1936) は、この知見を基に、腫瘍患者を意図的に細菌 (溶連菌) 感染させ、腫瘍の縮小を試みるという臨床研究を行ったと報告している¹⁾。倫理上、問題のある臨床研究であると考えられるが、当時はまだ抗がん剤も開発されていない時代であったことから、このような臨床研究が許容されたのだと想像される。実際、当時はまだ抗生物質も開発されていなかったため、溶連菌感染が制御できなくなり、重篤な感染症になった症例もあったと報告されている。この問題を解決するため、Coley博士は熱で死滅させた細菌 (溶連菌とセラチア) を腫瘍患者に接種させ、同じような臨床研究を繰り返したと伝わっている。これがその後、化学療法が導入されるまで、唯一の抗腫瘍薬として使われたColey's toxinである。Coley's toxinが劇的な効果を示したとの報告がある一方、全身性の副作用 (発熱、感冒

様症状、嘔気、低血圧、敗血症様ショックなど）も強かったため、臨床的に安定した治療成績は得られなかったと考えられる。

Coley's toxinの有効成分はリポ多糖だった

Coley's toxinに含まれる有効成分は長らく不明であったが、グラム陰性桿菌細胞壁由来のリポ多糖がその主要な成分であることが、1943年に報告される²⁾。興味深いことに、リポ多糖は自然免疫に関わるToll-like receptor 4のリガンドであることが、後年明らかになる³⁾。免疫細胞はこの受容体を介してリポ多糖を認識すると、体内に病原体が侵入したと判断し、免疫応答を強力に惹起する。このことから、Coley's toxinに含まれるリポ多糖は免疫応答を引き起こすことで、副次的に抗腫瘍作用を発揮したのだと推測される。また、リポ多糖を過度に投与すると、Coley's toxinと同様に、過剰な免疫反応のため敗血症様のショックになり、死に至ることもマウス実験から検証された。

リポ多糖によって誘導される抗腫瘍壊死因子「TNF α 」の同定

リポ多糖自体には細胞障害性がないことから、リポ多糖は間接的に抗腫瘍作用を発揮すると推測される。このリポ多糖によって誘導される因子は、マクロファージから産生される可溶性タンパク質として1975年に同定され、マウス実験で抗腫瘍作用を示すことが確認される。これが、腫瘍壊死因子「TNF α 」である⁴⁾。

TNF α はその後、様々な研究でその抗腫瘍作用が検討され、条件によっては強い抗腫瘍作用を示すことが臨床研究でも示される⁵⁾。しかし、全身性の副作用が強く、また反対にTNF α には腫瘍の増殖を促進するという、相反する活性を有することも明らかになり、TNF α を介した抗腫瘍療法の開発は、1990年代に中断する。しかしながら、同時期よりTNF α は自己免疫性疾患の病態に関わる重要な標的分子として注目され、TNF α を標的とした臨床研究が進むようになる。このような背景で、TNF α が抗腫瘍作用を有する分子であるという考えが廃れ、炎症反応の制御因子として認識されていったのだと推測される。

TNF α 前駆体はメタロプロテアーゼにて切断される

従来の研究からTNF α の分子量は約17 kDaであることが知られていたが、1984年に報告された塩基配列をもとに計算すると、その約1.5倍程度、分子量が大きいことが明らかとなった⁶⁾。このことから、TNF α はやや大きい前駆体として産生され、その一部が切断されることで成熟したタンパク質になることが示唆された。この切断部位がNH₂側にあったことから、TNF α は比較的長いシグナルシーケンスを有するとも推測されたが、TNF α がタンパク質分解を受ける真意は不明であった。

しかし、この問題は4年後の1988年に発表された論文で解決する⁷⁾。この研究では、TNF α はII型膜型タンパク質の前駆体として産生され、その後、何らかのタンパク質分解作用を受けることで、可溶性タンパク質になることが示された。つまり、TNF α 前駆体は可溶性タンパク質ではなく、膜型タンパク質として産生され、それが細胞膜状膜上で切断されることで、成熟した可溶性タンパク質として放出されることが示唆された（図1）。

この結果から、膜型タンパク質であるTNF α 前駆体は、タンパク質分解酵素によって活性が調節されると推測されたが、そのタンパク質分解酵素がどのような生理活性を有するか暫く不明であった。しかし、その後、キレート剤であるエチレンジアミン四酢酸と、メタロプロテアーゼ阻害薬によって、その酵素活性が抑制されることが報告される^{8, 9)}。キレート剤はカルシウムなどの金属イオンと結合し、その活性を抑制する薬剤である。メタロプロテアーゼは活性中心に金属イオンが配座しているタンパク質分解酵素であり、その活性にはZn²⁺が必須であることから、キレート剤存在下ではその活性が抑制されることが知られている。このことから、TNF α 前駆体のタンパク質分解はメタロプロテアーゼ依存性であると考えられた。また、興味深いことに、メタロプロテアーゼ阻害薬をマウスに投与することで、リポ多糖によって惹起される敗血症様のショックに対し抵抗性を獲得できることも示された¹⁰⁾。これらの研究結果から、膜型タンパク質であるTNF α 前駆体は活

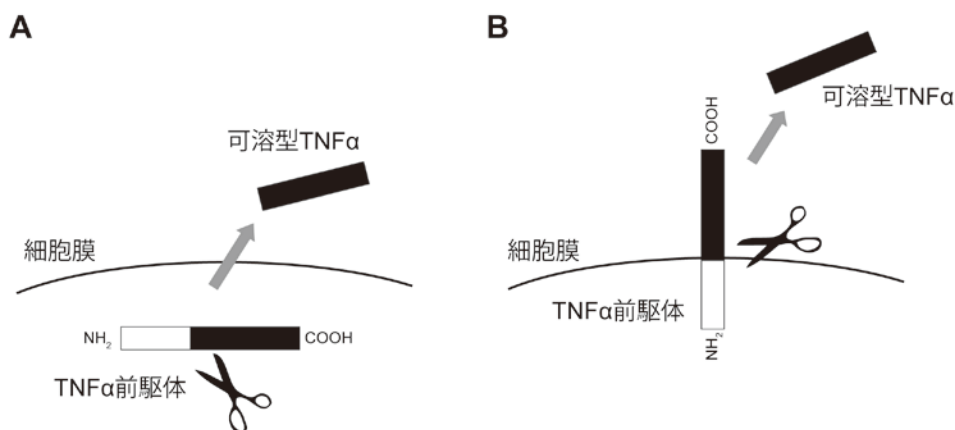


図1. TNF α 前駆体から可溶性TNF α 産生へのメカニズム。TNF α 前駆体のNH₂末端領域が細胞内で切断され、可溶性TNF α として細胞から放出されと考えられていたが(A)、実際にはTNF α 前駆体はII型膜型タンパク質(NH₂側が細胞質内)として産生され、細胞膜上で切断を受けることで、可溶性TNF α が放出される(B)。

性が低い状態であり、メタロプロテアーゼの切断を受け、可溶性タンパク質になることで活性化することが示唆された。

TNF α 前駆体のタンパク質分解酵素ADAM17の同定

TNF α の活性がタンパク質分解酵素で制御されているという知見は、TNF α を標的とした創薬においても極めて重要だったと推測される。こうした背景もあり、製薬ベンチャーを中心にTNF α 前駆体の切断酵素の同定が試みられた。そして、1997年に2つの研究グループからTNF α 前駆体切断酵素を同定したとの論文が発表される^{11, 12)}。

この酵素は膜型のタンパク質分解酵素であり、遺伝子配列から、メタロプロテアーゼの一群を形成するADAM遺伝子群に属する遺伝子であることが明らかになった。この酵素はTNF α converting enzymeと名付けられたが、正式な遺伝子名はADAM17であることから、本稿でもこの酵素をADAM17と記す。ADAM17は予想された通り、Zn²⁺結合モチーフを有し、キレートやメタロプロテアーゼ阻害剤でその活性が抑制されることがこれらの論文で示されている。

この2つの論文からはADAM17がTNF α 前駆体を切断する特異的な酵素であることが示唆されたが、メタロプロテアーゼは大きな遺伝子群であり、MMP遺伝子群だけでも23遺伝子がヒトで同定されている。その他に膜型のメタロプ

ロテアーゼであるADAM遺伝子群や、それと相同性を有する可溶性のメタロプロテアーゼであるADAMTS遺伝子群も同遺伝子群に含まれる。このため、TNF α 前駆体の切断酵素は複数存在し、ADAM17はそのうちの一つという可能性も、完全には排除できないと考えられる。

ADAM17欠失マウス (KOマウス) の予想外の表現型

この疑問点を解決するため、ADAM17のKOマウスが作製され、1998年にその解析結果が発表された¹³⁾。もしADAM17がTNF α 前駆体の特異的な切断酵素であれば、ADAM17 KOマウスはTNF α KOマウスと類似した表現型であると想像される。TNF α KOマウスは細菌感染に対して感受性が高い一方、リポ多糖による敗血症様ショックに抵抗性を示すなどの表現型があるが、発生や成長に目立った異常はなく、通常的环境下では野生型マウスと見分けがつかない¹⁴⁾。このことから、ADAM17 KOマウスも外見上は明らかな異常はないことが予想された。しかし、その予想に反し、ADAM17 KOマウスは周産期致死性であり、生後間もなく大部分が死亡することが明らかになった。

興味深いことに、このADAM17 KOマウスには、眼瞼の閉鎖不全(マウスは生下時、眼瞼は閉鎖している)と皮膚・毛根の異常があることが観察された。これらの表現型はTNF α KOマウスには、認められない表現型である。しかし、

上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor, EGFR) のKOマウスで認められる皮膚・毛根の表現型に極めて類似していることが明らかになった¹⁵⁻¹⁷⁾。EGFRは主に上皮細胞に発現するチロシンキナーゼ受容体であり、上皮細胞の増殖シグナルに重要な機能を担っている。これまでEGFRリガンドは7つ同定されており、これら全て膜型タンパク質の前駆体として産生され、それが切断されることで、可溶性のタンパク質として放出される¹⁸⁾。その点に関してはTNF α と類似していると言える。しかし、EGFRリガンド前駆体はすべてI型膜型タンパク質であり、TNF α とはアミノ酸の相溶性も全くない遺伝子群である。また、これらの膜型リガンドを切断するタンパク質分解酵素が何であるのか、また可溶性になることで活性化されるのかも、この時点では不明であった。

ADAM17はEGFRシグナリングの制御因子だった

これらのEGFRリガンドのKOマウスの表現型とADAM17 KOマウスの表現型を比較したところ、EGFRリガンドの一つであるTransforming growth factor-alpha (TGF α) KOマウスの表皮の表現型が、ADAM17 KOマウスの表皮と類似していることが明らかになった。そこで、ADAM17 KOマウスから線維芽細胞を単離し、TGF α 前駆体の切断活性を検討したところ、可溶性のTGF α がほとんど放出されないことが明らかとなった。この結果から、ADAM17がTGF α 前駆体の切断酵素であることが強く示唆された。同時に、TGF α は膜型前駆体が切断され、可溶性タンパク質になることで、活性化されると考えられた。

また、ADAM17 KOマウスは心発生異常 (心弁膜の形成異常と心室中隔欠損。これが周産期致死の原因と考えられた) も呈することから、TGF α 以外のEGFRリガンドのKOマウスの表現型と比較したところ、Heparin binding-EGF-like growth factor (HB-EGF) のKOマウスに極めて類似した表現型のあることが明らかとなった。そこで、ADAM17 KO由来の細胞を用いて解析を進めると、ADAM17を欠失した細胞では可溶性のHB-EGFを産生できないことが示された。すなわち、ADAM17はTGF α 前駆体だけで

なく、HB-EGF前駆体の切断酵素であり、これらのリガンドの活性化に必須であることが、ADAM17 KOマウスの解析を通して明らかになった。

前述したようにEGFRリガンドは7つ同定されているが、少なくともこれまでの研究から、ADAM17はTGF α とHB-EGFを含め5つのEGFRリガンドの主要な切断酵素であることが明らかになっている。残りのリガンドに関しては若干の議論は残っているものの、ADAM17の類縁にあたるADAM10が関与していると一般的に考えられている¹⁹⁾。

成体においてADAM17はTNF α の活性化に必須である

ADAM17 KOマウスの解析から、ADAM17が複数のEGFRリガンドの活性化に関与していることが明らかとなったが、TNF α に対するADAM17の関与を解明するには成体を用いた研究が必要なため、ADAM17 KOマウスでは全ては解決しえなかったと考えられる。実際、ADAM17 KOマウスから単離した免疫細胞は可溶性TNF α の産生が低下していることは確認されたが、ADAM17 KOマウスがリポ多糖による敗血症性ショックに対し抵抗性を示すかは不明であった。そこで筆者は、「ADAM17が生体において、TNF α の活性化に必要な不可欠な分子である」という仮説の検証を試みた。

2000年頃にはマウスの全ゲノム解析も終了し、必要なDNA情報は全て入手可能であったことから、*Adam17*遺伝子近傍の主要な制限酵素の位置を調べ、遺伝子相同組み換えのためのベクター (ターゲティング・ベクター) を設計した。相同組み換えが生じたES細胞クローンはわずか2個しか確保できなかったが、そのクローンを基に、キメラマウスから*Adam17* floxed alleleのヘテロマウスまで作製が可能であった。

ヘテロマウスの交配を重ねfloxed alleleのホモマウスを作製したところ、このホモマウスは野生型マウスとも見た目は変わらず、その後の成長や生殖にも異常を示さないことが明らかとなった。このことから、少なくとも、*Adam17*のfloxed alleleは*Adam17*の転写に干渉していないことが示唆された。さらに、胎児発達早期に

Creを発現する遺伝子組み換えマウスとfloxed alleleのホモマウス交配させ、全身性にADAM17を欠失した遺伝子マウスを作製したところ、このマウス新生仔は、既報のADAM17 KOマウスと同様に眼瞼が開いた状態 (EGFRシグナルに異常のあることの裏付けである) で生まれることが明らかとなった。このことから、ADAM17 conditional KOマウスは計画通り作製されたことが確認された。

次に、単球・マクロファージ特異的にCre酵素を発現するLysM-Creマウスとホモマウスを交配し、単球・マクロファージ特異的にADAM17を欠失したマウス (*Adam17* Δ M Φ) を作製した。*Adam17* Δ M Φ マウスは正常に生まれ、見た目には全く異常を認めなかった。このマウスのADAM17の発現を検討したところ、マクロファージでのみ、野生型に比較してその発現が低下していることが確認された。そこで本マウスおよび野生型マウスからマクロファージを単離し、リポ多糖添加によるTNF α の産生を比較したところ、TNF α のmRNAは同様に上昇するのにも関わらず、培養液中に放出されるTNF α は*Adam17* Δ M Φ において著しく低下していることが明らかになった。このことから、TNF α 前駆体が産生されたとしても、ADAM17が欠失した状態では可溶型のTNF α は細胞から放出されないことが検証された。

さらに、*Adam17* Δ M Φ マウスがリポ多糖投与による敗血症様ショックに対して抵抗性を示すかを検討した。野生型マウスと*Adam17* Δ M Φ マウスにリポ多糖を腹腔内投与したところ、4-5時間経過したところから、活動性の低下したマウスが観察された。そして7-8時間経過した時点で、野生型マウスの多くが、死亡することが確認された。一方、*Adam17* Δ M Φ マウスではこうした変化を呈するマウスは一部しか認められなかった。最終的に、リポ多糖投与から36時間の時点で、野生型マウスの生存率は15.4%であるのに対し、*Adam17* Δ M Φ マウスは76.9%であった。また、リポ多糖投与後3時間のTNF α 血中濃度を測定したところ、野生型に比べ、*Adam17* Δ M Φ マウスで有意に低下していることも確認された。

これらの結果から、マクロファージのADAM17

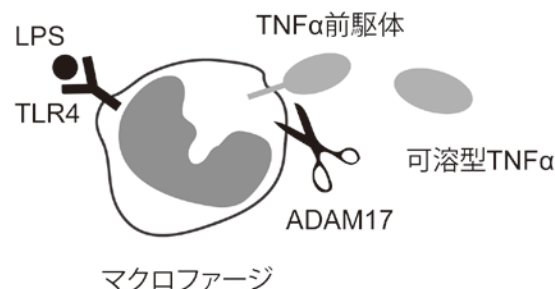


図2. マクロファージにおけるADAM17の発現抑制によって、リポ多糖投与による敗血症様ショックに対して抵抗性を獲得しえる。生体においてリポ多糖刺激から可溶型TNF α が産生されるまで、一連の流れの模式図。TLR4, toll-like receptor 4

を欠失させることで、リポ多糖誘導性の敗血症様ショックに対して抵抗性を獲得できること、そして、成体においてTNF α の活性化にはADAM17が必須であるとの結論に至った (図2)²⁰⁾。

その後のTNF α , EGFRとADAM17研究

2000年以降ADAM17に関する多くの研究がなされ、TNF α とEGFRリガンド以外にもADAM17には多数の基質があることが解明された。しかし筆者の経験からは、TNF α とEGFRリガンドほど、その活性化がADAM17に依存している分子はないと考えられる。このADAM17 conditional KOマウスは、その後多くの研究で利用され、表皮の恒常性維持、長管骨の発達、血管新生などにADAM17が関与していることが報告されている²¹⁻²⁸⁾。また、興味深いことにADAM17に遺伝子変異のあるヒト症例が、2011年に報告されている²⁹⁾。この症例ではADAM17遺伝子変異マウスで認められた様々な表現型が再現されており、このことから、マウス研究で明らかになったADAM17の機能は、ほぼそのままヒトに適応できることが裏付けされた。

TNF α とEGFRは、ともに分子標的治療の代表的な分子として注目され、広く基礎研究・臨床研究が今日なされている。TNF α は主に関節リウマチに対し、中和抗体や可溶型の受容体が開発されている。一方、EGFRは乳がんや大腸がんなどの悪性腫瘍に対し、EGFRのキナーゼを阻害する小分子や、中和抗体が開発されてい

る。このことから、双方のシグナルを上流で制御するADAM17は創薬を考える上で一見、魅力的な分子に映る。しかし、ADAM17の機能が多岐に渡ること、ADAM17に対する特異的な阻害薬の開発が困難なこと、また悪性腫瘍では、主にEGFRの下流で遺伝子異常が生じていることなど、様々な要因から、残念ながら現在のところ、抗ADAM17療法の開発には至っていない。

結 語

TNF α の研究は19世紀末のColey's toxinの開発に遡る。その後、リポ多糖の同定、TNF α の同定、TNF α の分子構造・活性化メカニズムの解明、ADAM17の同定と機能解明を経て、リポ多糖誘導性の敗血症様ショックにはADAM17が必須であることが示された。この結果をもって、Coley博士の臨床研究から100年以上にわたったTNF α の研究に一区切りついたと考えられる。しかし、これらの研究から派生した新しい研究が、今日も脈々と続いており、今後もまた新しい発見や創薬に繋がっていくことが期待される。

利益相反

本論文に関して開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) Coley WB.: The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus). *Proc R Soc Med.* 3: 1-48, 1910.
- 2) Shear M, Turner FC, Perrault A, et al.: Chemical treatment of tumors. V. Isolation of the hemorrhage-producing fraction from *Serratia marcescens* (Bacillus prodigiosus) culture filtrate. *J Natl Cancer Inst.* 4: 81-97, 1943.
- 3) Beutler B.: TLR4 as the mammalian endotoxin sensor. *Curr Top Microbiol Immunol.* 270: 109-120, 2002.
- 4) Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al.: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 72: 3666-3670, 1975.
- 5) Balkwill F.: Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer.* 9: 361-371, 2009.
- 6) Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, et al.: Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature.* 312: 724-729, 1984.
- 7) Kriegler M, Perez C, DeFay K, et al.: A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell.* 53: 45-53, 1988.
- 8) McGeehan GM, Becherer JD, Bast RC Jr, et al.: Regulation of tumour necrosis factor-alpha processing by a metalloproteinase inhibitor. *Nature.* 370: 558-561, 1994.
- 9) Gearing AJ, Beckett P, Christodoulou M, et al.: Processing of tumour necrosis factor-alpha precursor by metalloproteinases. *Nature.* 370: 555-557, 1994.
- 10) Mohler KM, Sleath PR, Fitzner JN, et al.: Protection against a lethal dose of endotoxin by an inhibitor of tumour necrosis factor processing. *Nature.* 370: 218-220, 1994.
- 11) Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, et al.: A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- α from cells. *Nature.* 385: 729-733, 1997.
- 12) Moss ML, Jin SL, Milla ME, et al.: Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor-alpha. *Nature.* 385: 733-736, 1997.
- 13) Peschon JJ, Slack JL, Reddy P, et al.: An essential role for ectodomain shedding in mammalian development. *Science.* 282: 1281-1284, 1998.
- 14) Pasparakis M, Alexopoulou L, Episkopou V, et al.: Immune and inflammatory responses in TNF alpha-deficient mice: a critical requirement for TNF alpha in the formation of primary B cell follicles, follicular dendritic cell networks and germinal centers, and in the maturation of the humoral immune response. *J Exp Med.* 184: 1397-1411, 1996.
- 15) Miettinen PJ, Berger JE, Meneses J, et al.: Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. *Nature.* 376: 337-341, 1995.
- 16) Hansen LA, Alexander N, Hogan ME, et al.: Genetically null mice reveal a central role for epidermal growth factor receptor in the differentiation of the hair follicle and normal hair development. *Am J Pathol.* 150: 1959-1975, 1997.
- 17) Sibilia M, Wagner EF.: Strain-dependent epithelial defects in mice lacking the EGF receptor. *Science.* 269: 234-238, 1995.
- 18) Harris RC, Chung E, Coffey RJ.: EGF receptor ligands. *Exp Cell Res.* 284: 2-13, 2003.
- 19) Sahin U, Weskamp G, Kelly K, et al.: Distinct roles for ADAM10 and ADAM17 in ectodomain shedding of six EGFR ligands. *J Cell Biol.* 164: 769-779, 2004.
- 20) Horiuchi K, Kimura T, Miyamoto T, et al.: TNFalpha-converting enzyme (TACE/ADAM17) inactivation in mouse myeloid cells prevents lethality from endotoxin shock. *J Immunol.* 179: 2686-2689, 2007.
- 21) Murthy A, Defamie V, Smookler DS, et al.: Ectodomain shedding of EGFR ligands and TNFR1 dictates hepatocyte apoptosis during fulminant hepatitis in mice. *J Clin Invest.* 120: 2731-2744, 2010.
- 22) Drey Mueller D, Martin C, Kogel T, et al.: Lung endothelial ADAM17 regulates the acute

- inflammatory response to lipopolysaccharide. *EMBO Mol Med.* 4: 412-423, 2012.
- 23) Franzke CW, Cobzaru C, Triantafyllopoulou A, et al.: Epidermal ADAM17 maintains the skin barrier by regulating EGFR ligand-dependent terminal keratinocyte differentiation. *J Exp Med.* 209: 1105-1119, 2012.
 - 24) Nagao K, Kobayashi T, Ohyama M, et al.: Brief report: requirement of TACE/ADAM17 for hair follicle bulge niche establishment. *Stem Cells.* 30: 1781-1785, 2012.
 - 25) Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, et al.: Dysbiosis and Staphylococcus aureus Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity.* 42: 756-766, 2015.
 - 26) Swendeman S, Mendelson K, Weskamp G, et al.: VEGF-A stimulates ADAM17-dependent shedding of VEGFR2 and crosstalk between VEGFR2 and ERK signaling. *Circ Res.* 103: 916-918, 2008.
 - 27) Horiuchi K, Kimura T, Miyamoto T, et al.: Conditional inactivation of TACE by a Sox9 promoter leads to osteoporosis and increased granulopoiesis via dysregulation of IL-17 and G-CSF. *J Immunol.* 182: 2093-2101, 2009.
 - 28) Gravano DM, McLelland BT, Horiuchi K, et al.: ADAM17 deletion in thymic epithelial cells alters aire expression without affecting T cell developmental progression. *PLoS One.* 5: e13528, 2010.
 - 29) Blaydon DC, Biancheri P, Di WL, et al.: Inflammatory skin and bowel disease linked to ADAM17 deletion. *N Engl J Med.* 365: 1502-1508, 2011.

History of tumor necrosis factor -alpha

Keisuke HORIUCHI

J. Natl. Def. Med. Coll. (2024) 49 (4) : 113 – 119

Abstract: Tumor necrosis factor-alpha (TNF α) is an inflammatory cytokine that plays a critical role in the immune response. It is also implicated in the development of autoimmune diseases and is considered one of the most important molecular targets for these conditions. However, TNF α was not originally identified as an inflammatory cytokine but, as its name suggests, as a molecule with anti-tumor activity. Of note, TNF α is produced as a membrane-bound precursor that is cleaved at the plasma membrane by the protease ADAM17 to become soluble. This article reviews the history of TNF α from its identification to the elucidation of its activation mechanism.

Key words: TNF α / Coley's toxin / LPS / ADAM17 / EGFR