

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	関節リウマチ薬tocilizumabの作用機序解明のためのIL-6の作用解析
Title(English)	
著者(和文)	鈴木 美穂
Author(English)	Miho Suzuki
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:乙第4108号, 授与年月日:2015年1月31日, 学位の種別:論文博士, 審査員:三原 久和,中村 聡,和地 正明,廣田 順二,小倉 俊一郎
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:乙第4108号, Conferred date:2015/1/31, Degree Type:Thesis doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

(論文博士)

論文要旨 (和文2000字程度)

(Summary)

報告番号	乙 第	号	氏 名	鈴木 美穂
(要 旨) 関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) は関節における滑膜の過剰な増殖 (滑膜炎) を誘導することで関節腫脹、それに伴う関節痛を引き起こすだけでなく、関節内部の軟骨組織や骨組織にも影響を及ぼし、関節そのものを破壊し、変形させる。病因は明らかにされていないが、生物学的製剤の登場によりその治療は飛躍的に向上した。RA治療薬の1つとして2008年に承認された生物学的製剤である tocilizumab は、ヒト interleukin-6 receptor (IL-6R) と結合することにより interleukin-6 (IL-6) シグナルを阻害する抗体製剤である。滑膜炎、骨・軟骨破壊、末梢神経障害などのRAの病態において、IL-6が非常に重要な役割を担っており、そのシグナルを阻害することでこれらの症状が改善されることが非臨床および臨床試験により示されている。しかしながら、その作用機序は未だ完全に解明されていないのが現状であった。そこで本論文では tocilizumab の作用機序を解明するため、RA病態におけるIL-6の直接的および間接的な作用を検証し、以下の知見を得た。 「単球の遊走・浸潤におけるIL-6の効果」 単球の遊走・浸潤におけるIL-6の効果を明らかにするため、RA滑膜炎に関与していると考えられている様々な細胞からのケモカイン産生、血管内皮細胞における接着分子発現、および血管内皮細胞への炎症性細胞の接着におけるIL-6の効果を検証した。その結果、IL-6は関節において血管新生の誘導を介して滑膜増殖を促進させるだけでなく、新生された血管を介した炎症性細胞の遊走・浸潤を促進させるので、これらの反応を阻害することが、tocilizumabの作用機序の1つであると考えられた。 「破骨細胞分化におけるIL-6の効果」 破骨細胞分化におけるIL-6の効果を明らかにするため、破骨細胞前駆細胞の単培養系と破骨細胞前駆細胞と滑膜細胞の共培養系における破骨細胞分化へのIL-6の効果を検証した。その結果、滑膜増殖しているRAの関節において、本来骨形成を行う骨芽細胞でなく滑膜細胞からのRANKL刺激によって破骨細胞分化が過剰に誘導されるために骨破壊が起こる。この反応に深く関与するIL-6の反応を阻害することが、tocilizumabの作用機序の1つであると考えられた。 「末梢神経障害におけるIL-6の効果」 末梢神経障害におけるIL-6の効果を明らかにするため、坐骨神経挫滅マウスへの抗マウスIL-6R抗体 (MR16-1) の効果を検証すると共に、その機序をマクロファージの浸潤と神経成長因子の誘導の両面よ				

り検証した。その結果、IL-6は末梢神経傷害部位においてマクロファージの浸潤を介して発現増加し、シュワン細胞からのNGF分泌を抑制させることで軸索の再ミエリン化を抑制させる。このため、これらの反応を阻害するtocilizumabは末梢神経再生を促進させる効果があると考えられた。

「IL-1の炎症反応におけるIL-6の効果」

IL-1の炎症反応におけるIL-6の効果を明らかにするため、滑膜細胞からのmatrix metalloproteinase (MMP) 産生へのIL-1とIL-6の効果を、その機序と共に検証した。その結果、IL-6による軟骨細胞や滑膜細胞からのMMP産生を直接阻害するだけでなく、IL-1によるMMP産生も間接的に阻害することが、tocilizumabの軟骨破壊抑制機序の1つであると考えられた。

「アディポネクチンの炎症反応におけるIL-6の効果」

adiponectin (Ad)の炎症反応におけるIL-6の効果を明らかにするため、ヒト単球系細胞株であるTHP-1 (THP-1単球) をマクロファージ様細胞へと分化させたTHP-1マクロファージにおけるchemokine ligand 20 (CCL20) 発現へのIL-6とAdの効果を、その機序と共に検証した。その結果、IL-6によるT helper 17 (Th17) 細胞分化誘導だけでなく、Th17細胞の関節炎部位へのAdを介した間接的な遊走作用を抑制することが、tocilizumabの滑膜炎および骨破壊抑制機序の1つであると考えられた。

以上のことからIL-6は、単球やリンパ球などの炎症性細胞の遊走・浸潤を介して滑膜炎を促進させ、破骨細胞分化を介して骨破壊を促進させ、軟骨分解酵素の産生を介して軟骨破壊を促進させ、神経成長因子の産生抑制を介して末梢神経障害を促進させる。また、IL-6はこれらの反応を直接的に促進させるだけでなく、IL-6以外の炎症性サイトカインやアディポカインを介して間接的にも促進させる。これらのIL-6による反応をtocilizumabは阻害するため、tocilizumabは滑膜炎、骨・軟骨破壊、末梢神経障害を抑制すると考えられた。

備考：論文要旨は、和文2000字と英文300語を1部ずつ提出するか、もしくは英文800語を1部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(論文博士)

論 文 要 旨 (英 文)

(300語程度)

報告番号	乙 第	号	氏 名	鈴木 美穂
(要 旨) Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory disease that is characterized by inflammatory synovitis, the destruction of joint, bone and cartilage, and by peripheral neuropathy. Tocilizumab is an anti-IL-6 receptor antibody that inhibits the biological activity of IL-6, and treatment of RA patients with tocilizumab reduces the disease activity. However, it is not yet clear why inhibiting IL-6 produces this improvement. In this study, I examined the effect of IL-6 on RA to explain the mechanism of tocilizumab. I examined the effect of IL-6 on the production of chemokines in a variety cells that are thought to participate in RA, on the expression of adhesion molecules in vessel endothelial cells, and on the adhesion of inflammatory cells to vessel endothelial cells. I then examined the effect of IL-6 on osteoclastogenesis in a monoculture system of osteoclast precursor cells and in a co-culture system of osteoclast precursor cells and synovial cells. In addition, I investigated the effect of anti-IL-6 receptor antibody in mice with sciatic nerve crush injury and the effects of IL-6 and IL-1 on the production of cartilage-degrading enzymes in synovial cells. Finally, I examined the effect of IL-6 and adiponectin on the expression of chemokines in macrophages. In conclusion, these studies made it clear that IL-6 promotes inflammatory synovitis by inflammatory cell migration, bone destruction by osteoclastogenesis, cartilage destruction by producing cartilage-degrading enzymes, and peripheral neuropathy by suppressing the production of nerve growth factor. Furthermore, IL-6 promotes these responses both directly and indirectly. Tocilizumab is thought to inhibit these responses and thus suppress inflammatory synovitis, destruction of joint, bone, and cartilage, and peripheral neuropathy.				

備考：論文要旨は、和文2000字と英文300語を1部ずつ提出するか、もしくは英文800語を1部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).