

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

(2000字程度)

報告番号	乙 第 号	学位申請者	鈴木 美穂	
論文審査員	氏 名	職 名	氏 名	職 名
	主査 三原 久和	教 授	小倉 俊一郎	准教授
	中村 聡	教 授		
	和地 正明	教 授		
	廣田 順二	准教授		

本論文は「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」と題し、7 章より構成されている。

第 1 章「序論」では、関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) とその治療薬の一つである生物学的製剤 tocilizumab について解説し、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、interleukin-6 (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を述べ、本研究の目的が、tocilizumab の作用機序を解明するため、RA 病態における IL-6 の直接および間接的な作用を検証することであると述べている。

第 2 章「単球の遊走・浸潤における IL-6 の効果」では、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 の効果を検証している。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 の作用機序の一つであると述べている。

第 3 章「破骨細胞分化における IL-6 の効果」では、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 の効果を検証している。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とを明らかにし、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 の作用機序の一つであると述べている。

第 4 章「末梢神経障害における IL-6 の効果」では、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ている。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が増加し、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とを明らかにし、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述べている。

第 5 章「IL-1 の炎症反応における IL-6 の効果」では、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ている。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一つであると述べている。

第 6 章「アディポネクチンの炎症反応における IL-6 の効果」では、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 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 発現への IL-6 と Ad の効果を、その機序と共に検証している。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一つであると述べている。

第 7 章「結論および今後の展望」では、本論文の内容を総括し、今後の展望を述べている。

これを要するに、本論文は IL-6 の単球の遊走・浸潤や破骨細胞分化、末梢神経障害、炎症反応における作用解析を行い、tocilizumab の滑膜炎、骨・軟骨破壊、末梢神経障害を抑制する作用機序解明に関する重要な知見を与えたものであり、工学上および工業上貢献するところが大きい。よって本論文は博士 (工学) の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意: 「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(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。