

IL-6 signal blockade ameliorates the enhanced osteoclastogenesis and the associated joint destruction in a novel Fc γ RIIB-deficient rheumatoid arthritis mouse model

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2014-11-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大辻, 希樹 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001775

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2324 号

IL-6 signal blockade ameliorates the enhanced osteoclastogenesis and the associated joint destruction in a novel Fc γ RIIB-deficient rheumatoid arthritis mouse model

(IL-6 シグナル抑制による Fc γ RIIB 欠損関節リウマチモデルマウスの破骨細胞形成と関節破壊の改善)

大辻 希樹 (おおつじ まれき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

関節リウマチ (RA) 発症には、TNF α 、IL-17、IL-6、IL-1 などの様々な炎症性サイトカインが係っている。近年、これらのサイトカインのシグナルを抑制する RA 治療法が開発され、臨床応用されている。しかしながら、これらのサイトカイン抑制療法は全ての患者で有効ではないという問題点がある。これは、各々の RA 患者で、発症原因が異なることに起因する。我々は以前に、ヒト RA 同様の関節炎を自然発症するモデル系である Fc γ RIIB 欠損 C57BL/6 (B6) マウス (K01 と命名) を作製した。このマウスに TNF α 遺伝子欠損あるいは IL-17 遺伝子欠損を導入した K01. TNF α ^{-/-} マウスおよび K01. IL-17^{-/-} マウスを作製したところ、前者では関節炎発症は完全に抑制されたが、期待に反して後者では関節炎は全く抑制されなかった。多くの関節炎モデルマウス系で IL-17 抑制の有効性が報告されているが、K01 マウスの関節炎に対しては無効であることが判明した。

今回、K01 マウスの関節炎に対する IL-6 シグナル抑制の予防効果を、発症前の K01 マウスに抗マウス IL-6 receptor 抗体 (MR16-1) を投与して解析した。その結果、MR16-1 投与により、関節炎発症は高度に抑制され、血中のリウマトイド因子や抗 CCP 抗体価の低下が認められた。関節炎の組織学的解析では、K01 マウスに認められる高度の滑膜炎、パンス形成、破骨細胞の増加と骨軟骨破壊像が、MR16-1 投与 K01 マウスには認められなかった。関節組織から抽出した RNA を用いた real time PCR 解析で、MCP-1、IL-6、TNF α の発現レベルは K01 で増加したが、MR16-1 投与 K01 マウスでは増加が見られなかった。さらに破骨に参与する receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) と OPG (osteoprotegerin) の発現レベルの解析では、RANKL/ OPG 発現比率は K01 では著しく上昇したが、MR16-1 投与 K01 マウスでは正常レベルであった。さらに、発症後の K01 に投与することで、MR16-1 の治療効果も確認された。以上の結果から、K01 マウスにおいて、IL-6 シグナルは自己抗体産生の亢進、関節局所の炎症性サイトカイン産生増強、RANKL/ OPG 比率の増加により、破骨細胞の分化と骨軟骨破壊に重要な働きをしていることが明らかとなった。