

IL-6 signal blockade ameliorates the enhanced osteoclastogenesis and the associated joint destruction in a novel Fc  $\gamma$  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	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001775">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001775</a>

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 FcγRIIB-deficient rheumatoid arthritis mouse model

(IL-6 シグナル抑制による FcγRIIB 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)

#### 論文審査結果の要旨

関節リウマチ (RA) 発症には、TNF  $\alpha$ 、IL-17、IL-6、IL-1 など様々な炎症性サイトカインが係っており、これらのサイトカインをターゲットとした RA 治療法が臨床応用されている。しかし、これらは全ての患者で有効ではないという問題点がある。原因は、各々の RA 患者で発症原因が異なることに起因する。実際に、申請者らが独自に作製した RA 自然発症 FcγRIIB 欠損 C57BL/6 (B6) マウス (K01 と命名) では、TNF  $\alpha$  は病態発症に関与しているが、IL-17 は関与していない。

本論文は、K01マウスの関節炎に対するIL-6シグナル抑制の効果を解析した結果である。抗マウスIL-6 receptor抗体(MR16-1)を投与して、関節炎に対するIL-6シグナル抑制効果を解析した結果、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。関節局所のRNA解析で、炎症性ケモカインMCP-1や炎症性サイトカインIL-6、TNF  $\alpha$  の発現レベル、破骨に関与するRANKL/OPG発現レベルの比が、K01で著しく上昇したが、MR16-1投与で上昇は抑制された。

従来、TNF  $\alpha$  シグナル抑制によるRA治療では、IL-6の産生が抑制されることから、IL-6よりもTNF  $\alpha$  が優位に病態形成に係っているとの報告がある。しかし、K01マウスでは、IL-6シグナル抑制によりTNF  $\alpha$  産生が抑制された。このことは、RA発症に関与するサイトカインの優位性は、RA患者ごとに、あるいは病態の進行程度によって異なることを示唆している。本研究は、サイトカイン抑制によるRAのテーターメイド療法の考える上で重要な問題点を提供するものである。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。