

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2164 号

Proof-of-Concept Trial of drug repositioning of metformin in rheumatoid arthritis

関節リウマチ治療に対するメトホルミンの既存薬再開発の可能性の検討

松岡 遊貴 (まつおか ゆうき)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

メトホルミンは従来から糖尿病の治療薬として知られているが、一方で悪性腫瘍に対する効果を認める報告が多くある。最近では免疫細胞へのメトホルミンの抑制効果の報告も複数されている。関節リウマチ (RA) は関節にある滑膜に持続的な炎症を生じ、増殖した滑膜と肉芽組織から構成されるパンプスを形成し、最終的に関節破壊を引き起こす疾患であり、本邦の人口の約 1% が発症する自己免疫性疾患の一つである。これまでメトホルミンの RA に関する効果に関してはマウスの T 細胞や破骨細胞を用いた検討が散見されるのみである。今回、我々はメトホルミンがヒトの RA に対してどのような効果をもたらすか調べ、メトホルミンの drug repositioning の可能性を検討した。我々はヒトの破骨細胞、滑膜細胞 (MH7A)、血管内皮細胞 (HUVEC) を用いてメトホルミンの抑制効果や作用機序を調べた。その結果、メトホルミンは破骨細胞の分化や関節破壊に関与する酵素の mRNA の発現、骨吸収能を抑制し、MH7A の炎症性サイトカインの mRNA の発現や HUVEC の管形成を阻害する効果があることが判明した。これらの結果はメトホルミンの破骨細胞や滑膜細胞、血管内皮細胞への作用により骨破壊やパンプス形成が抑制される可能性を示しており、今後の RA 治療におけるメトホルミンの drug repositioning が期待される。