

(所定様式⑤)

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	松岡 遊貴
論文題名	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		

論文内容の要約 (1,000字～1,500字)

【目的】

メトホルミンは糖尿病の治療薬として使用されているが、近年メトホルミンが免疫機構に関与し、自己免疫性疾患や悪性腫瘍を抑制する可能性を示唆する報告が複数ある。RA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、我々はヒトの滑膜細胞や破骨細胞、血管内皮細胞に対するメトホルミンの抑制効果を調べ、メトホルミンがRAの活動性を抑制する可能性を検討した。

【方法】

健常人から単離したCD14⁺細胞をM-CSF及びRANKLで刺激し破骨細胞の分化誘導を行うと同時に、メトホルミン添加群及び非添加群で以下の検討を行った。TRAP染色でTRAP陽性細胞数のカウント、RT-qPCRで蛋白分解酵素であるMMP-9、カテプシンKのmRNAの発現の定量、骨表面吸収アッセイで骨吸収面積の測定をした。また、ヒト滑膜細胞株(MH7A)をTNF α で刺激し培養した系により、メトホルミン添加群及び非添加群でRT-qPCR法にて炎症性サイトカインであるIL-6、IL-1 β や蛋白分解酵素であるMMP-3のmRNAの発現を定量した。次に、パンヌス形成を模した実験系として、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用い、Tube formation Assayを行い、メトホルミン添加群及び非添加群で形成されたTubeのjunction数を比較した。

【結果】

破骨細胞では、メトホルミン添加群でTRAP陽性細胞の減少、MMP-9、カテプシンKのmRNAの発現が低下、骨吸収面積が減少したことから、骨破壊の抑制にも影響を与えることが認められた。滑膜細胞(MH7A)では、メトホルミン添加群においてIL-6、IL-1 β 、MMP-3の発現が低下することが認められ、滑膜での炎症の抑制に関与していることがわかった。HUVECを用いたTube formation Assayではメトホルミン添加群においてjunction数の減少がみられ、血管の形成が抑えられていることが認められた。

【考察】

上記の結果からメトホルミンがRAの病態を改善する可能性が示唆された。今後はMH7AやHUVECに対するメトホルミンの作用機序の検証や、in vivoにおけるヒトへの効果の検証をおこない、メトホルミンのRA治療におけるdrug repositioningの可能性を検討していく予定である。