The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	DELAYED ONSET AND REDUCED SEVERITY OF COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS IN INTERLEUKIN-6-DEFICIENT MICE
Author(s)	梅下, 光子
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41744
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【60】

氏　　名	梅　下　光　子（うめ　した　みつ　こ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　15265　号
学位授与年月日	平成12年 3 月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科社会系専攻
学　位　論　文　名	DELAYED ONSET AND REDUCED SEVERITY OF COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS IN INTERLEUKIN-6-DEFICIENT MICE （IL－6ノックアウトマウスにおけるコラーゲン誘導関節炎の発症の遅延と重症度の軽減）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　吉崎　和幸 （副査） 教　授　越智　隆弘　　教　授　宮坂　昌之

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

慢性関節リウマチ（RA）は関節炎を特徴とする原因不明の全身性の自己免疫疾患であり、最近の研究により病態形成にはinterleukin-1（IL-1）、tumor necrosis factor、及びIL-6といった炎症性サイトカインが中心的役割を果たしているものと考えられているが、詳細な解析はなされていない。一方、コラーゲン誘導関節炎（CIA）は、DBA/1に誘導される実験的慢性関節炎モデルであるが、その臨床像（骨破壊を伴う慢性多関節炎）、病理組織像（滑膜組織の慢性炎症、パンヌスの形成、軟骨の破壊、骨びらん）、及び免疫学的変化（自己免疫）は、RAに酷似している。

本研究では、RAにおけるIL-6の役割を明らかにするために、IL-6ノックアウト（-/-）マウスにCIAを誘導し、臨床的、病理組織学的及び免疫学的にIL-6ワイルドタイプ（+/+）マウスと比較検討した。

【方法】

マウスは、M.Kopf博士より供与されたIL-6-／-マウスに、CIAの感受性を導入するためDBA/1と8世代バッククロスしたものを用い、同世代のIL-6+/+マウスをコントロールに用いた。

CIAの誘導は、過去の方法に従いウシII型コラーゲン（C II）100μgを等量のフロイントの完全アジュバントとエマルジョン化し、尾根に2回（day 0、day 21）皮内注射した。

関節炎は発症頻度と重症度（関節炎スコア）を肉眼的観察により評価し、さらにX線学的及び病理組織学的にそれぞれスコア化し評価した。また、2週間毎に血清を採取し、IL-6及び抗C II抗体をELISA法にて測定し、加えて初回免疫から3週間後鼠径リンパ節からリンパ球を分離し、C II及びconcanavalin A（Con A）で刺激培養後、^{3}H－チミジンの取り込みにより増殖反応を測定するとともにinterferon-γ（IFN-γ）、IL-4、及びIL-10の産生をELISA法にて測定した。

【成績】

IL-6+/+マウスではDBA／1と同程度のCIAが100%誘導され、免疫後血清IL-6レベルは持続的に上昇し、とくに発症期と増悪期に一致して2度のピークを認めた。一方、IL-6-/-マウスにおいても、100%のマウスに関節炎の発症を認めた。一方、IL-6-/-マウスにおいても、100%のマウスに関節炎の発症を認めたが、約2週間の有意な発症の遅延を認めた。さらに全経過中関節炎スコアは有意に低く、X線学的に骨密度の減少と骨びらんの形成は抑制を

認め、病理組織学的な変化も有意に軽減していた。

また、IL-6-/-マウスにおいては、血清抗CⅡ抗体価は全経過中有意に低く、そのピークも4週間遅延していた。さらに、CⅡとCon Aの刺激に対するリンパ球増殖反応も有意な低下を示した。一方、リンパ球のサイトカインの産生は、CⅡに対してはIL-4とIL-10の産生には有意な差は認めなかったが、IFN-γの産生は低下傾向を示し、また、Con Aに対してはIL-4とIL-10の産生は有意に増加し、IFN-γの産生は低下傾向を示した。このように、IL-6-/-マウスにおいてはTh1/Th2サイトカインのバランスがth2サイトカインへシフトする傾向を認めた。

【総括】

RAにおけるIL-6の役割を解析するために、IL-6-/-マウスを用いてCIAを誘導し、臨床的、病理組織学的及び免疫学的にIL-6+/+マウスと比較検討した。その結果、IL-6+/+マウスでは、DBA／1と同程度のCIAが100%誘導され、血清IL-6の上昇ピークが発症期と増悪期に認められた。一方、IL-6-/-マウスでもCIAは100%誘導されたが、臨床的に関節炎の有意な発症の遅延と軽減を認めた。また、免疫学的にも抗CⅡ抗体の産生の低下と、抗原特異的リンパ球増殖反応の低下とTh2サイトカインであるIL-4、IL-10の産生の増加を認め、関節炎の軽減への関与が示唆された。さらに、X線学的変化も病理組織学的変化も抑制された。これらの結果から、CIAではとくに発症期及び増悪期においてIL-6が重要な役割を果たしていること、さらにはIL-6の阻害がRAの治療に有益であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチ（RA）は免疫の関与した関節炎の代表的なもののひとつであるが、その原因は明らかにされていない。最近の研究により、いわゆる炎症性サイトカインが中心的役割を果たしているものと考えられ、事実急性、慢性の炎症、細胞増殖、及び組織破壊といったRAの基本的な病態にこれらのサイトカインのもつ多彩な生物活性が関わっている。そのなかでIL-6は、T細胞とB細胞の分化や、炎症反応の開始への関与など、多彩な機能をもち、RAの患者では滑膜組織、関節液、及び血清において増加が示されている。本研究では、RAにおけるIL-6の役割を明らかにするために、IL-6ノックアウト（-/-）マウスにコラーゲン誘導関節炎（CIA）を誘導し臨床的及び免疫学的に、IL-6ワイルドタイプ（+/+）マウスと比較検討している。その結果、IL-6+/+マウスでは、CIAの進行中に血清IL-6濃度は上昇を認め、IL-6-/-マウスでは、IL-6+/+マウスと比較し関節炎の発症の遅延と重症度の軽減を認め免疫反応の低下とTh2へのシフトの関与が示唆された。

この結果は、RAにおけるIL-6の役割を解明するうえで重要な知見であり、臨床的にIL-6の阻害がRAの治療に有効であることが期待される。

以上より、学位の授与に値するものと考えられる。