



Title	Anti-IL- 6 Receptor Monoclonal Antibody Prevents Murine Colitis
Author(s)	山本, 光成
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41810
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

氏 名	山 本 光 成
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 2 7 6 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 医学系研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	Anti-IL-6 Receptor Monoclonal Antibody Prevents Murine Colitis (抗 IL-6 レセプター抗体によるマウス腸炎の発症抑制)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松澤 佑次 (副査) 教 授 吉崎 和幸 教 授 清野 宏

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

クローン病は消化管に非連続性の潰瘍、狭窄、瘻孔を形成し、緩解と増悪を繰り返す疾患である。その原因は未だ不明であるが、Th1 優位な T リンパ球の活性化とそれに続く IL-1 β 、IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインの過剰産生が重要な役割を演じている。クローン病に対し様々な治療が行われているが、症状の改善は認めるものの病変自体の改善は認められていない。またアザチオプリンなどの免疫抑制剤はその効果についてはまだ確立されておらず、副作用のため使用も限定されている。最近、抗 TNF- α 抗体がステロイド抵抗性のクローン病に対し有効であることが報告されたが、抗体の安全性や長期投与時の効果などはまだ確立されていない。IL-6 は炎症の主要な調節因子として知られており、クローン病患者の腸管組織では IL-6 の発現は亢進しクローン病の活動性と関連していることが報告されている。本研究ではクローン病の新たな治療法としてこの IL-6 のシグナルを阻害することにより腸炎を抑制できるのかを検討するため、CD4⁺CD45RB^{high}T 細胞移入腸炎モデルに対する抗 IL-6 レセプター抗体の効果を検討した。

【方法】

Balb/c マウスの脾細胞から MACS 磁気細胞分離システムを用いて CD4⁺細胞を分離し、FACS Vantage にて CD4⁺ CD45RB^{high} 細胞をソーティングした。4 x 10⁵ 個の CD4⁺ CD45RB^{high} 細胞を C.B-17SCID マウスの腹腔内に投与することにより腸炎を作製した。このマウスに対し抗 IL-6 レセプター抗体とラット IgG を T 細胞移入時に 2 mg、その後 8 週まで毎週 1 mg を腹腔内投与した。

T 細胞移入後 8 週目に腸管を採取し、HE 染色を行った後、腸炎の重症度を 0 から 3 までスコア化した。また、抗 ICAM-1 抗体、抗 VCAM-1 抗体を用い免疫染色を行った。

腸管組織より RNA を抽出し cDNA を作製し、この cDNA をテンプレートとしてサイトカイン特異的 PCR 反応を実施した。

【成績】

CD4⁺ CD45RB^{high}T 細胞を移入し PBS もしくはラット IgG を投与された SCID マウスは 4 週目頃より下痢を発症し体重減少をきたした。一方、抗 IL-6 レセプター抗体投与群では下痢を発症しなかった。8 週目での平均体重は投与開始時に比べ、正常群 110.5%、抗 IL-6 レセプター抗体群 108.9%、ラット IgG 群 93.3%、PBS 群 88.7% と抗 IL-

IL-6 レセプター抗体群ではラットIgG 投与群に比べ有意に体重の増加を認めた。PBS 群では著明な上皮の過形成と炎症細胞浸潤、ゴブレット細胞の減少を認めた。平均腸炎スコアはPBS 群では2.3、ラットIgG 群では1.8であった。抗IL-6 レセプター抗体群では11匹中7匹がスコア1の腸炎を認めたのみで平均スコアは0.6と有意にスコアは低かった。ICAM-1は腸炎を発症したラットIgG 群ではlamina propriaにおいて強く発現していたが、抗IL-6 レセプター抗体群ではその発現は減弱していた。VCAM-1の発現も腸炎を発症したラットIgG 群では同部の血管内皮細胞で強く発現していたが、抗IL-6 レセプター抗体群ではその発現は減弱していた。

SCID マウスの脾臓中のT細胞数は、PBS 群とラットIgG 群では、 2.05×10^6 個、 2.22×10^6 であった。それに対し、抗IL-6 レセプター抗体群では 0.83×10^6 と有意に少なかった。

腸炎を発症したPBS 群やラットIgG 群ではIFN- γ やTNF- α 、IL-1 β 、IL-6のmRNAの発現は亢進していた。抗IL-6 レセプター抗体群ではIFN- γ とIL-1 β の発現は著明に減少し、TNF- α は正常のマウスと同程度の発現であった。

【総括】

抗IL-6 レセプター抗体がヒトの炎症性腸疾患、特にクローン病に対し効果があるのかをマウス腸炎モデルを用いて検討した。抗IL-6 レセプター抗体投与により腸炎の発症は抑制された。また腸管でのICAM-1やVCAM-1の発現も抑制されていた。CD4陽性細胞の増殖も抑制されていた。腸炎を発症したマウスではIFN- γ やTNF- α 、IL-1 β 、IL-6の発現は増強していたが、抗IL-6 レセプター抗体を投与されたマウスではIFN- γ やTNF- α 、IL-1 β の発現は減少していた。これらのことより抗IL-6 レセプター抗体は腸炎抑制効果を有し、ヒトのクローン病に対し有益な治療法となることが示唆される。

論文審査の結果の要旨

この研究は従来の治療法では満足な治療成績を得られないクローン病に対して抗サイトカインレセプター抗体を用いた新たな治療法の可能性を検討したものである。すなわちクローン病で過剰に産生されているIL-6に着目し、そのシグナルを阻害する抗IL-6 レセプター抗体の有効性についてマウス実験腸炎モデルを用いて検討した。使用したCD4陽性CD45RB^{hi}T細胞移入モデルではクローン病と同様に腸管ではIL-6やTNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ の発現が増強していることを示した。このモデルに抗IL-6 レセプター抗体を投与することにより、腸炎の発症は抑制されることを証明した。また、腸管での接着分子の発現やサイトカインの発現もともに抑制されていることを示した。これらの結果より、抗IL-6 レセプター抗体がクローン病に対する新たな治療法となる可能性が示された。以上のことよりこの研究は学位に値すると考える。