



Title	Comparative Analysis of the Effects of Anti-IL-6 Receptor mAb and Anti-TNF mAb Treatment on CD4+ T-cell Responses in Murine Colitis
Author(s)	寺部, 文隆
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58151
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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	寺部文隆
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 24247 号
学位授与年月日	平成22年10月27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臨床医学専攻
学位論文名	Comparative Analysis of the Effects of Anti-IL-6 Receptor mAb and Anti-TNF mAb Treatment on CD4+ T-cell Responses in Murine Colitis (腸炎マウスCD4+T細胞に対する抗IL-6受容体抗体と抗TNF抗体の作用の比較)
論文審査委員	(主査) 教授 下村伊一郎 (副査) 教授 森 正樹 教授 竹田 潔

論文内容の要旨

[目 的]

Crohn病は原因不明の炎症性腸疾患であるが、その病態にはCD4+T細胞や炎症性サイトカインが重要とされている。Crohn病に対する治療としては抗TNF抗体の有効性が確立しているものの、そのみで十分とは言いがたい。現在さまざまな新規生物製剤が開発中であるが、テイラーメド治療に際してはそれらの使い分けが重要になる。そこで、抗TNF抗体と新規生物製剤である抗IL-6受容体抗体の治療効果とCD4+T細胞に対する作用を腸炎マウスを用いて比較検討した。

[方法ならびに成績]

naïve CD4+T細胞をリンパ球のいないSCIDマウスに投与すると数週後よりCrohn病に類似した慢性進行性の大腸炎を発症する。この腸炎モデルにPBS(コントロール)、抗IL-6受容体抗体、抗TNF抗体、TNFR-Fc(etanercept)を投与して以下の結果を得た。

- ① 抗IL-6受容体抗体と抗TNF抗体は腸炎に有効であったが、TNFR-Fcは無効であった。また、抗IL-6受容体抗体は抗TNF抗体よりさらに有効であった。
- ② 大腸粘膜、腸間膜リンパ節、脾臓のリンパ球数を比較すると、抗IL-6R抗体と抗TNF抗体で著明に少なかった。
- ③ リンパ球数の減少の原因としてアポトーシスの可能性を考え、アポトーシス細胞の比率をTUNEL染色とannexin V/7AADのflow cytometryで評価したが、いずれの群でも差はなかった。
- ④ リンパ球数の減少の原因として細胞増殖抑制の可能性を考え、BrdUを用いて評価したところ、抗IL-6受容体抗体と抗TNF抗体では同程度にBrdU取り込みが抑制されていた。
- ⑤ CD4+T細胞の分化への影響をflow cytometryで評価したところ、抗IL-6受容体抗体でのみTh17分化が抑制されTreg分化が促進されていた。

以上より、抗IL-6受容体抗体と抗TNF抗体の主な作用機序はT細胞増殖の抑制であり、抗IL-6受容体抗体は抗TNF抗体と比較するとTh17抑制とTreg増加の付加的な作用を持つと考えられ

た。Tregの腸炎における重要性は確立されているが、Th17の役割についてはcontroversialである。これに対して、
⑥ WTマウス由来のnaïve T細胞、IFN γ KOマウス由来のnaïve T細胞、IL-17KOマウス由来のnaïve T細胞をリンパ球のいないRAG2KOマウスに投与して腸炎の程度を比較したところ、WTと比べてIFN γ KOでもIL-17KOでも腸炎は減弱しており、腸炎にはTh1とともにTh17も関与していることが示唆された。

[総 括]

抗TNF抗体と抗IL-6受容体抗体の主な作用機序はアポトーシス誘導作用ではなくT細胞増殖抑制作用と考えられた。抗IL-6受容体抗体は抗TNF抗体と比較してTh17分化抑制とTreg分化促進の付加的な作用を持つと考えられ、Th17優位の病態やTreg減少の病態では抗TNF抗体より有用である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究では、難病であるクローン病のモデルマウスに対する抗IL-6受容体抗体と抗TNF抗体の作用機序の違いをCD4+T細胞への作用の点から明らかにした。抗IL-6受容体抗体と抗TNF抗体の共通の作用として、従来の報告のような免疫担当細胞に対するアポトーシス誘導作用ではなく、T細胞に対する増殖抑制作用を明らかにした。さらに、抗IL-6受容体抗体特有の作用として病態形成に重要とされるTh17細胞への分化抑制作用と病態を抑制するとされるTreg細胞への分化促進作用を認めた。今後のクローン病に対する抗体医薬の使い分け方法の手がかりになる研究結果であり、学位の授与に値すると思われる。