

| | |
|--------------|---|
| Title | Blockade of interleukin-6 signaling suppresses experimental autoimmune uveoretinitis by the Inhibition of Inflammatory Th17 responses |
| Author(s) | 法貴, 哲 |
| Citation | 大阪大学, 2011, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/58155 |
| 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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【33】

| | |
|---------------|--|
| 氏 名 | ほうき せき 法 貴 哲 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 2 4 2 7 4 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 23 年 2 月 21 日 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻 |
| 学 位 論 文 名 | Blockade of interleukin-6 signaling suppresses experimental autoimmune uveoretinitis by the Inhibition of Inflammatory Th17 responses (インターロイキン-6シグナル阻害は炎症性Th17細胞反応抑制により実験的自己免疫網膜ぶどう膜炎発症を抑える) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 西田 幸二 (副査) 教 授 宮坂 昌之 教 授 平野 俊夫 |

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

実験的自己免疫網膜ぶどう膜炎 (EAU) マウスに抗インターロイキン-6受容体抗体 (抗IL-6R抗体) を投与し、抗体が眼炎症および、CD4陽性ヘルパーT細胞分化に及ぼす影響について検討した。また、抗TNFモノクローナル抗体 (TNF mAb) の効果と比較も行った。

〔 方法ならびに成績 〕

方法

- 1) EAU誘導後抗IL-6R抗体を投与したC57BL/6Jマウスの眼炎症臨床スコアを測定し、対照群と比較した。
- 2) EAUマウスの頸部リンパ節のCD4陽性T細胞分画をフローサイトメトリーにて解析した。
- 3) TNF mAbを投与したEAUマウスについて1)、2)と同様の解析を行った。

成績

EAU誘導後1日以内に抗IL-6R抗体を投与した群の臨床スコアは対照群より有意に抑制された。EAU誘導後、リンパ節内のTh17の比率は早期に上昇し眼炎症の発症が始まる時期 (10日後) にピークに達していた。

抗IL-6R抗体のday0投与によりリンパ節中のTh17分化が抑制された。また、EAUの抗原に特異的なT細胞においては、抗IL-6R抗体によってTh17、Th1分化が抑制され、制御性T細胞が促進された。

TNF mAb投与群では臨床スコア、T細胞分画とも対照群と有意差を認めなかった。

〔 総 括 〕

抗IL-6R抗体のEAU抑制効果には (TNF mAbに見られなかった) Th17分化の阻害が関与しているとみられ、抗TNF療法に抵抗性の眼炎症に対し、抗IL-6療法が有効となる可能性もある。

論文審査の結果の要旨

本研究において申請者は、インターロイキン-6受容体抗体 (抗IL-6R抗体) が実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) マウスに及ぼす影響について明らかにするべく、眼炎症とヘルパーT細胞分画の変動について解析した。また、抗TNFモノクローナル抗体 (TNF mAb) の効果と比較も行った。

抗IL-6R抗体を1回投与した結果、EAU誘導当日から1日以内に投与した群の炎症は対照群より有意に抑制された。EAU誘導後、リンパ節内のTh17の比率は早期に上昇し眼炎症の発症時期 (10日後) にピークに達していた。また、EAUの抗原に特異的なT細胞においては、抗IL-6R抗体のday0投与によってTh17が抑制され、制御性T細胞が促進された。TNF mAb投与群では臨床スコア、T細胞分画とも対照群と有意差がなかった。

本研究結果において、抗IL-6R抗体は (TNF mAbとは異なり) Th17分化の阻害を介しEAUを抑制するとみられ、抗TNF療法に抵抗性の眼炎症に対し、抗IL-6療法が有効となる可能性が示唆された。

以上により、本論文は博士 (医学) 学位授与に値すると考える。