The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | CTLA4-Ig suppresses development of experimental autoimmune uveitis in the induction and effector phases : Comparison with blockade of interleukin-6 |
| Author(s) | 岩橋, 千春 |
| Citation | 大阪大学, 2016, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/59535 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

[Format-P02]

# 論　文　内　容　の　要　旨
# Synopsis of Thesis

| 氏　名<br>Name | 岩橋　千春 |
|---|---|
| 論文題名<br>Title | CTLA4-Ig suppresses development of experimental autoimmune uveitis in the induction and effector phases: Comparison with blockade of interleukin-6<br>(疾患誘導期あるいはエフェクター期のCTLA4-Ig投与により、実験的自己免疫性ぶどう膜炎は抑制される：インターロイキン6阻害との比較) |

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

近年、ベーチェット病難治性ぶどう膜炎に対するTNF阻害薬投与の良好な治療成績が報告されている。同じ自己免疫疾患である関節リウマチに対してはTNF阻害薬以外に抗IL-6受容体抗体、CTLA4-Igが臨床応用されているが、ぶどう膜炎に対する効果の報告は少ない。本研究では、CTLA4-Igの眼炎症抑制効果、抗IL-6受容体抗体とのメカニズムの違いを動物モデルを用いて検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

Interphotoreceptor retinoid binding protein(IRBP)ペプチドを結核菌を含むアジュバントと共に7-9週齢のC57BL/6雌マウスに皮下注射してExperimental Autoimmune Uveitis(EAU)を誘導し、CTLA4-Ig投与群と抗IL-6受容体投与群の眼炎症抑制効果を比較した。疾患誘導期の投与では免疫導入と同日に、エフェクター期の投与では免疫導入後7日目にそれぞれ1匹あたり1mgを腹腔内に単回投与した。眼所見を臨床、病理スコアで評価した。また、所属リンパ節である頸部リンパ節のリンパ球の表面マーカーを解析し、抗原特異的なT細胞増殖をCFSE dilution assayを用いて検討した。疾患誘導期の投与では、CTLA4-Ig投与群、抗IL-6受容体投与群ともにPBS投与群と比較して有意に低い臨床スコア、病理スコアであった。免疫導入後10日目の頸部リンパ節から採取したリンパ球の表面マーカーの解析では、CTLA4-Ig投与群においてCD69の発現およびCD44high CD62Llowエフェクター型T細胞が抗IL-6受容体投与群、PBS投与群と比較して有意に少なかった。また、免疫導入後10日目の頸部リンパ節から採取したリンパ球をIRBPと24時間共培養し、上清中の病原性サイトカインの濃度を測定したところ、CTLA4-Ig投与群、抗IL-6受容体投与群ともにPBS投与群と比較して、IFN-γ、IL-17の産生量が有意に低下していた。

次に、抗体産生に関与する分子について検討した。ICOS陽性CD4+T細胞、濾胞性T細胞の割合が、CTLA4-Ig投与群では、抗IL-6受容体投与群、無投与群と比較して有意に少なかった。また、免疫導入後約28日目のマウス血清中の抗IRBP抗体価を測定したところ、CTLA4-Ig投与群、抗IL-6受容体投与群ともにPBS投与群と比較して、抗体産生が有意に抑制されていた。

最後にエフェクター期の投与効果について検討した。エフェクター期のCTLA4-Ig投与により臨床スコア、病理スコアがPBS投与群と比較して有意に低下したが、エフェクター期の抗IL-6受容体投与ではPBS投与群と差がみられなかった。両薬剤のメカニズムの違いを調べるために、免疫導入後7日目の頸部リンパ節から採取したリンパ球をCFSEでラベルし、各薬剤添加のもとIRBPと72時間共培養して、抗原特異的なT細胞の増殖について検討した。無添加と比較して、CTLA4-Ig添加により抗原特異的なT細胞増殖は有意に抑制されたが、抗IL-6受容体添加では不変であった。さらに、IFN産生抗原特異的T細胞やIL-17産生抗原特異的T細胞の割合についても同様に、CTLA4-Ig添加では有意に低い値であったが、抗IL-6受容体添加では無添加と比べて不変であった。

〔総　括(Conclusion)〕

CTLA4-Igは疾患誘導期の投与のみならず、エフェクター期の投与でもEAUを抑制した。一方で、抗IL-6受容体は疾患誘導期の投与ではEAUを抑制したが、エフェクター期の投与はEAUを抑制しなかった。CTLA4-IgはT細胞の活性化およびエフェクター型T細胞への分化を抑制したが、抗IL-6受容体は抑制しなかった。CTLA4-Igは免疫後7日目のヘルパーT細胞の抗原特異的な増殖反応を抑制したが、抗IL-6受容体は抑制しなかった。慢性ぶどう膜炎では活性化T細胞が持続的に存在していると考えられるので、エフェクター期の投与が有効なCTLA4-Igは慢性ぶどう膜炎に有効である可能性がある。

[Format-H07]

# 論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　岩橋　千春

| 論文審査担当者 | | （職） | 氏　名 |
|---|---|---|---|
| | 主　査 | 大阪大学教授 | 西田幸二 |
| | 副　査 | 大阪大学教授 | 和田尚 |
| | 副　査 | 大阪大学教授 | 竹田潔 |

## 論文審査の結果の要旨

現在、関節リウマチなど自己免疫疾患に対する生物学的製剤が臨床応用されており良好な治療成績が報告されているが、眼科領域ではその使用経験が少なく保険適応がない。難治性ぶどう膜炎はステロイドや免疫抑制剤による治療が一般的であるが、副作用でそれらの治療が継続できない場合には代替療法がなく治療に難渋する。当該論文では、生物学的製剤の一つであるT細胞選択的共刺激調節（CTLA4-Ig）をぶどう膜炎のマウスモデルに投与し、疾患誘導期の投与のみならず、エフェクター期の投与でも眼炎症抑制効果があることを明らかにした。また、T細胞に対する薬剤の効果を解析することで、CTLA4-IgがT細胞の初期の活性化およびエフェクターT細胞への分化、抗原特異的なT細胞の増殖を抑制することを明らかにした。慢性ぶどう膜炎では活性化T細胞が持続的に存在していると考えられるので、これらの知見はCTLA4-Igが難治性慢性ぶどう膜炎の治療手段となりうる可能性を示唆しており、学位に値するものと認める。