OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	In vivo visualisation of different modes of action of biological DMARDs inhibiting osteoclastic bone resorption
Author(s)	松浦, 良信
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70691
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、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

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）松浦　良信

論文審査担当者	（職）	氏　名
主　査	大阪大学教授	石井 優
副　査	大阪大学教授	下村 伊一郎
副　査	大阪大学教授	竹田 潔

論文審査の結果の要旨

破骨細胞は関節リウマチなどの炎症性骨関節疾患において骨破壊を誘導する細胞として知られるが、抗TNFα抗体や抗IL-6受容体抗体、CTLA4-Igなどの生物学的製剤の治療により強力に抑制される。しかし製剤による破骨細胞抑制機序の違いは明らかになっておらず、生体イメージング技術を用いてこれらの違いを明らかにした。

成熟破骨細胞は炎症を誘導すると活性型の細胞が増加するが、抗TNFα抗体や抗IL-6受容体抗体の投与により非活性型の細胞に変化していた。一方CTLA4-Igは成熟破骨細胞の活性には影響を与えなかったが、破骨前駆細胞の骨表面への接着を阻害することで成熟破骨細胞への分化を阻害していることが明らかとなった。

またCTLA4-Igの受容体であるCD80やCD86は破骨前駆細胞に強く発現し、成熟破骨細胞では発現が低下しており、CTLA4-Igが成熟破骨細胞より破骨前駆細胞に作用するという結果を支持しているものと考えられた。

本論文は学位の授与に値すると考えられる。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	松浦　良信
論文題名 Title	*In vivo* visualisation of different modes of action of biological DMARDs inhibiting osteoclastic bone resorption（生体イメージングを用いた生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による破骨細胞への作用様式の違いの検討）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

破骨細胞は関節リウマチなどの炎症性骨関節疾患において骨破壊を誘導する細胞として知られている。炎症性骨破壊は単球系前駆細胞の遊走、成熟破骨細胞への分化と融合、成熟細胞の機能的活性化などの段階を経て引き起こされることが知られている。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬は近年開発された薬剤であり、抗 TNFα 抗体や IL-6 受容体抗体などのサイトカイン阻害薬や CTLA4-Ig のような T 細胞共刺激阻害薬など作用機序の異なる薬剤が使用されているが、いずれも関節炎のみならず骨破壊も強力に抑制することが知られている。しかしこれらの薬剤がどのように骨破壊を抑制するのかについては十分に解明されていない。我々の研究室では過去に生体内での破骨細胞や前駆細胞の可視化に成功しており、成熟破骨細胞はその動きによって吸収型（static-resorptive type）と非吸収型（moving non-resorptive type）に分類されることを報告した。また活性型 vitamin D などの薬剤が破骨前駆細胞の骨表面への遊走を阻害することを生体イメージング技術を用いて明らかにした。本研究ではこの技術を用いて生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の破骨細胞や前駆細胞への影響を検討した。

〔方法(Methods)〕

成熟破骨細胞や破骨前駆細胞特異的に GFP を発現するレポーターマウスに対して LPS を頭頂骨骨膜下に投与することで炎症性骨破壊を誘導し、5 日後に同部位を二光子励起顕微鏡を用いて観察した。また LPS 投与と同時に抗 TNFα 抗体、抗 IL-6 受容体抗体、CTLA4-Ig を腹腔内投与し、それぞれの効果を検討した。さらに成熟破骨細胞の骨吸収を標識する pH 感受性プローブを使用し骨吸収能の評価を行った。また CTLA4-Ig の標的分子である CD80/86 の発現を in vitro の成熟破骨細胞、前駆細胞において FACS、qPCR、免疫染色を用いて検討した。

〔成績(Results)〕

LPS 投与により炎症を誘導することで、骨吸収型の破骨細胞が増加した。抗 TNFα 抗体、抗 IL-6 受容体抗体は成熟破骨細胞を骨吸収型から非吸収型へ変化させていたが、CTLA4-Ig では明らかな変化は認められなかった。これらの結果に一致して抗 TNFα 抗体、抗 IL-6 受容体抗体を投与したマウスでは pH 感受性プローブ陽性細胞数が減少したが、CTLA4-Ig 投与群では vehicle 投与群と同等であった。しかし CTLA4-Ig は破骨前駆細胞に対してその移動を促進しており、骨表面への強固な接着を抑制し、破骨細胞への分化を阻害しているものと考えられた。さらにこれらの結果と一致して CD80/86 発現は成熟破骨細胞よりも前駆細胞において強く発現していることが示された。

〔総　括(Conclusion)〕

二光子励起顕微鏡を用いた生体内イメージングにより、炎症性骨破壊における生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の標的細胞がそれぞれ異なることが明らかとなった。これらの知見により、今後関節リウマチ治療における薬剤の最適な選択につながる可能性があると考えられた。