




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第484号	氏名	前島圭佑
審査委員会委員		主査氏名	津村 弘 
		副査氏名	樋口 守典 
		副査氏名	伊波 英克 
論文題目：A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- $\gamma$ and IL-17 production by human CD4 <sup>+</sup> T cells.			
論文掲載誌名：Arthritis & Rheumatism			
<p>論文要旨：</p> <p>関節リウマチ（以下 RA）の新規治療薬である JAK 阻害薬（tofacitinib）は、臨床試験において優れた治療効果を示しているが、その作用機序は明らかではない。tofacitinib の炎症局所における作用を評価する目的で、RA 患者検体を用いた <i>in vitro/in vivo</i> の解析を行った。</p> <p>方法 RA 患者の末梢血や人工関節置換術時に採取された滑膜組織より CD4 陽性 T 細胞、CD14 陽性単球系細胞、RA 滑膜線維芽細胞（RASFs）を抽出し、サイトカイン産生や細胞増殖に対する tofacitinib の作用評価を行った。また、患者由来の滑膜と軟骨組織を免疫不全マウスに移植した滑膜炎モデルマウス（SCID-HuRAg マウス）を作成し、滑膜組織に対する tofacitinib の作用評価を行った。</p> <p>結果 CD4 陽性 T 細胞に抗 CD3/28 抗体刺激を加え誘導される細胞増殖は IL-6, IL-8, IL-17, IFN-<math>\gamma</math> 産生を、それぞれ<sup>3</sup>H]-チミジン取り込みアッセイ、ELISA で解析した結果、tofacitinib は CD4 陽性 T 細胞の IL-6, IL-8 産生には影響を与えず、細胞増殖と IFN-<math>\gamma</math>, IL-17 産生を顕著に抑制した。さらに CD4 陽性 T 細胞における IL-17, IFN-<math>\gamma</math> の mRNA 発現をリアルタイム PCR で定量したところ、いずれも tofacitinib により抑制された。また、tofacitinib は RASFs と CD14 陽性単球系細胞からの IL-6, IL-8 産生には影響を与えなかったが、CD4 陽性 T 細胞と RASFs もしくは CD14 陽性単球系細胞の共培養を模擬したモデルで評価を行ったところ、CD4 陽性 T 細胞への抑制効果を介して、RASFs 由来の IL-6 や CD14 陽性単球系細胞由来の IL-8 産生を間接的に抑制することが判明した。また、SCID-HuRAg マウスに tofacitinib を投与した結果、移植した滑膜由来のヒト IL-6 と IL-8 産生は抑制され、さらには軟骨への滑膜細胞浸潤も抑制された。</p> <p>考察と結語</p> <p>Tofacitinib は JAK1~3 に対して阻害作用を有するものとされているが、RA の炎症局所においては主に IL-17, IFN-<math>\gamma</math> 産生 CD4 陽性 T 細胞に特異的に作用する可能性が示唆された。このことから、tofacitinib が奏功する症例では、自己反応性 T 細胞の増殖と産生物としての IL-17, IFN-<math>\gamma</math> が RA 病態に中心的役割を果たしており、本薬剤はここを強力に阻害しているものと考えられた。</p> <p>本研究は、細胞内シグナル伝達を阻害して、RA の治療を行おうとする新規薬剤の作用機序を明らかにしようとした論文であり、臨床的にも有益で、今後の発展も期待できる。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			



様式第8号

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 前島 圭佑

## 論 文 題 目

A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- $\gamma$  and IL-17 production by human CD4+ T cells (JAK 阻害薬 (tofacitinib) は CD4 陽性 T 細胞の IFN- $\gamma$ , IL-17 産生抑制を介して滑膜炎を制御する)

## 要 旨

## ア 緒言

関節リウマチ (RA) の新規治療薬である JAK 阻害薬, tofacitinib は, 臨床試験において優れた治療効果を示しているが, その作用機序は明らかでない. 我々は tofacitinib の炎症局所における作用を評価する目的で, RA 患者検体を用いた *in vitro/in vivo* の解析を行った.

## イ 方法

RA 患者の末梢血や関節置換術時に得られる滑膜組織より CD4 陽性 T 細胞, CD14 陽性単球系細胞, RA 滑膜線維芽細胞 (RASFs) を抽出し, サイトカイン産生や細胞増殖に対する tofacitinib の作用評価を行った. また, 患者由来の滑膜と軟骨組織を免疫不全マウスに移植した滑膜炎モデルマウス (SCID-HuRAg マウス) を作成し, 滑膜組織に対する tofacitinib の作用評価を行った.

## ウ 結果

CD4 陽性 T 細胞に抗 CD3/28 抗体刺激を加え誘導される細胞増殖や IL-6, IL-8, IL-17, IFN- $\gamma$  産生を, それ

ぞれ $^3\text{H}$ -チミジン取込みアッセイ, ELISA で解析した結果, tofacitinib は CD4 陽性 T 細胞の IL-6, IL-8 産生には影響を与えず, 細胞増殖と IFN- $\gamma$ , IL-17 産生を顕著に抑制した. さらに CD4 陽性 T 細胞における IL-17, IFN- $\gamma$  の mRNA 発現をリアルタイム PCR で定量したところ, いずれも tofacitinib により抑制された. また tofacitinib は RASFs と CD14 陽性単球系細胞からの IL-6, IL-8 産生には影響を与えなかったが, CD4 陽性 T 細胞と RASFs もしくは CD14 陽性単球系細胞の共培養を模擬したモデルで評価を行ったところ, tofacitinib は CD4 陽性 T 細胞への抑制効果を介して RASFs 由来の IL-6 や CD14 陽性単球系細胞由来の IL-8 産生を間接的に抑制することが判明した. また, SCID-HuRAg マウスに tofacitinib を投与した結果, 移植した滑膜由来のヒト IL-6 と IL-8 産生は抑制され, 更には軟骨への滑膜細胞浸潤も抑制された.

#### エ 考察と結語

tofacitinib は JAK1~3 に阻害作用を有するものとされているが, RA の炎症局所においては主に IL-17, IFN- $\gamma$  産生 CD4 陽性 T 細胞に特異的に作用する可能性が示唆された. このことから, tofacitinib が奏効する症例では, 自己反応性 T 細胞の増殖と産生物としての IL-17, IFN- $\gamma$  が RA 病態に中心的役割を果たしており, 本薬剤はここを強力に阻害しているものと考えられた.