

29【E】1125

関節リウマチに対する FK506 (タクロリムス) の作用機序 Mode of action of FK506 (tacrolimus) on rheumatoid arthritis

○宮田 進¹(¹藤沢薬品・薬理研)

関節リウマチ (RA) は関節を主座とした慢性炎症性疾患であり、その発症に T 細胞の関与が強く示唆されている。近年、特に T 細胞と抗原提示細胞から産生される TNF- α 、IL-1 β 及び IL-6 などの炎症性サイトカインが RA の種々関節病変を引き起こすことが明らかとなってきた。FK506 (タクロリムス) はカルシニューリンを阻害することにより T 細胞機能を調節する免疫抑制剤であり新しい抗リウマチ剤として RA に対する適応が試みられている。本研究においては関節リウマチに対する FK506 の作用機序を検討した。FK506 はヒト末梢血単核球において T 細胞刺激による TNF- α 、IL-1 β 及び IL-6 産生を強力に抑制した。また、FK506 はラット骨髄細胞における骨様組織形成及びマウス軟骨前駆細胞の分化を誘導した。一方、FK506 と同様にカルシニューリン阻害作用をもつシクロスポリンは分化誘導作用を示さなかった。RA モデルの一つであるラットコラーゲン関節炎に対しては、FK506 はコラーゲン抗体価や足腫脹を抑制するとともに、骨・軟骨病変を改善した。アジュバント関節炎においては、メトトレキサートが効力を示さない関節炎発症後の治療的投与においても、足組織中の TNF- α 、IL-1 β 及び IL-6 レベルを低下させ、関節炎の治療効果を発揮した。現在、抗 TNF 及び抗 IL-1 療法によって RA の骨・軟骨病変が改善することが臨床的に明らかとされている。FK506 の様に炎症性サイトカイン産生抑制作用と骨・軟骨分化誘導作用を合わせ持つ薬剤は RA の有用な治療薬となる可能性が期待される。