

## 281-am02

ヒト化抗 IL-6R 抗体 tocilizumab の抗炎症性メカニズム：炎症性細胞の浸潤における影響

○鈴木 美穂<sup>1</sup>, 橋詰 美里<sup>1</sup>, 三原 昌彦<sup>1</sup>(<sup>1</sup>中外製薬)

【目的】Tocilizumab はヒト化抗 IL-6 受容体抗体であり、IL-6 のシグナル伝達を阻害する薬剤である。関節リウマチ (RA) 患者において関節炎の疾患活動性を抑制するが、その関節炎抑制機序は十分には解明されていない。これまでに、サルの間節炎モデルを用いた実験において、tocilizumab が炎症関節内への好中球の浸潤を減少させることを見出している。そこで今回、炎症性細胞の浸潤抑制の機序を解析する目的で、滑膜炎の進展に関わっていると考えられるケモカインの産生や細胞接着分子の発現に及ぼす IL-6 の役割を解析した。【方法】ヒト末梢血単核細胞 (PBMC)、ヒト滑膜細胞 (RA-FLS) とヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を IL-6 あるいは IL-6+sIL-6R の存在下で 24 時間培養して、培養上清中の MCP-1 と IL-8 の濃度を測定した。また、HUVEC を IL-6+sIL-6R の存在下で培養して、細胞接着分子の発現を検討するとともに、HUVEC へのヒト単球系細胞 (U937) の接着能を検討した。【結果】PBMC においては、IL-6 単独により MCP-1 と IL-8 の産生が増強された。RA-FLS においては、IL-6+sIL-6R により MCP-1 と IL-8 の産生が増強されたが、IL-6 単独では産生は誘導されなかった。一方、HUVEC においては、IL-6+sIL-6R の刺激により MCP-1 の産生は誘導されたが、IL-8 の産生は逆に抑制された。また、IL-6+sIL-6R で前処理した HUVEC に U937 細胞を添加したところ、U937 細胞の接着は無処理と比べて明らかに増加した。さらに、この接着は抗 ICAM-1 抗体と tocilizumab によって抑制されたが、抗 VCAM-1 抗体、抗 E-セレクチン抗体では抑制されなかった。【考察】IL-6 は炎症部位におけるケモカイン産生を誘導するとともに、血管内皮細胞での ICAM-1 の発現を誘導することによって炎症性細胞の浸潤に関わっていると考えられた。