

Tocilizumab の骨破壊および軟骨破壊抑制効果の機序の解析

○橋詰 美里¹, 三原 昌彦¹(¹中外製薬)

【目的】 Tocilizumab (抗 IL-6 受容体抗体) は関節リウマチ (RA) 患者での骨破壊および軟骨破壊を抑制するが、その作用機序は明らかでない。RANK-RANKL シグナルにより分化する破骨細胞および matrix metalloprotease (MMP) は、RA の骨破壊および軟骨破壊に関与すると考えられており、RA 滑膜組織には破骨細胞が多数認められ、また RA 滑液中には MMP が高濃度存在する。そこで、IL-6 が RA 患者由来滑膜線維芽細胞 (RA-FLS) および軟骨細胞に RANKL および MMP を誘導するか検討した。

【方法】 RA-FLS および軟骨細胞に IL-6, IL-6+soluble IL-6R (sIL-6R) を添加し培養した後、RANKL および MMP-1, -3, -13 を測定した。また、RA-FLS と破骨細胞前駆細胞 (RAW 細胞) を共培養し、RANKL の下流シグナルである NFATc1 mRNA を測定した。

【結果】 RA-FLS において、RANKL mRNA およびタンパク発現は IL-6 の添加ではコントロールと同等であったが、IL-6+sIL-6R では亢進した。また、IL-6+sIL-6R 存在下において RA-FLS と RAW 細胞を共培養したところ、RAW 細胞での NFATc1 mRNA 発現量が誘導された。RA-FLS および軟骨細胞において、培養上清中の MMP-1, -3, -13 産生量は IL-6+sIL-6R で誘導された。さらに、sIL-6R 存在下において IL-6 により誘導される RANKL、MMP-1, -3, -13 発現は tocilizumab の添加で阻害された。

【考察】 Tocilizumab は IL-6 シグナルによる RANKL および MMP 発現を抑制することにより RA の骨破壊および軟骨破壊を抑制していると考えられた。