

令和元年6月16日現在

機関番号：82643

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19610

研究課題名（和文）単球亜分画の破骨細胞への分化機構解明と関節リウマチ病態への関与の検討

研究課題名（英文）The function of monocyte subsets distinguished by the expression of CD14 and CD16 in rheumatoid arthritis

研究代表者

塚本 昌子 (Tsukamoto, Masako)

独立行政法人国立病院機構（東京医療センター臨床研究センター）・政策医療企画研究部・医師

研究者番号：80570910

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：関節リウマチに対する治療は、生物学的製剤の登場により寛解が目標とされる時代となったが、未だ治療反応に乏しく、関節破壊が進行する例が多数存在している。また、現在、適切な治療薬の選択、寛解率のさらなる向上、その先の治療中止を実現するための個別化医療の方向が模索されている。既存のサイトカインやT細胞を標的とした治療法ではない新たな標的として罹患関節では単球由来の破骨細胞が骨破壊を担うことに注目し、本研究では末梢血単球上の特定の分画の機序を解明と関節リウマチ病態への関与を検討することを目的に行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチに対する治療は、生物学的製剤の登場により寛解が目標となったが、未だに関節破壊が進行している症例が多い。従来とは違った新規の治療標的を見つけるため、新たに発見された単球に注目し、関節リウマチにおける働きについて研究を行った。

研究成果の概要（英文）：The goal for treatment of rheumatoid arthritis is remission after using biological agents. However, there are still many cases that their response for treatment is poor and joint destruction progresses. We focused on new target but previous target such as cytokines. The purpose of this study was to clarify the mechanism of monocyte subsets in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

研究分野：関節リウマチ

キーワード：関節リウマチ 単球

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) の主な病態は関節滑膜の持続的炎症であるが、抗サイトカイン療法を含む既存の治療で炎症は制御できても骨破壊が進行する症例を多々経験する。罹患関節では単球由来の破骨細胞が骨破壊を担うが、申請者は新しい単球分画である末梢血 CD14brightCD16+単球が RA 患者の末梢血で増加し、RA の疾患活動性や患者血清中の炎症性サイトカインのレパートリーと相関し、疾患活動性の低下と共に減少することを確認した。この結果から末梢血 CD14brightCD16+単球が関節で破骨細胞に分化し、骨破壊を引き起こす可能性を想定した。

2. 研究の目的

他の末梢血単球分画から CD14brightCD16+単球へ分化誘導され破骨細胞へ分化する過程を解明し、骨破壊の抑制を標的とする新規 RA 治療の確立につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究に同意を得られた関節リウマチ患者を対象とし、静脈血を採取し末梢血単球分画を測定し、臨床記録、検査所見との関連を調べた。また、CD14brightCD16-単球を回収し、単球表面上 CD16 発現を促す物質の同定を行った。

4. 研究成果

単球表面上 CD16 の発現はインターロイキン 10 によって誘導され (図 1)、インターロイキン 10 受容体阻害薬により CD16 の発現は抑制された (図 2)。インターロイキン 10 の阻害については既存の報告があるため、別のアプローチによる介入を検討した。

メトトレキサート (MTX)、抗腫瘍壊死因子 (TNF) 抗体であるアダリムマブ (ADA)、抗ヒトインターロイキン 6 受容体抗体であるトシリズマブ (TCZ) 治療開始前と治療後 12 週間の時点で RA 患者より血液を採取し、末梢血各単球分画の推移を確認したところ、ADA、TCZ 治療により CD14brightCD16+単球の減少と CD14brightCD16-の増加を認めた (図 3)。

現在は、各単球分画の破骨細胞への分化能を検討し、また各種サイトカイン阻害による破骨細胞の分化が抑制されるか検討中である。

図 1

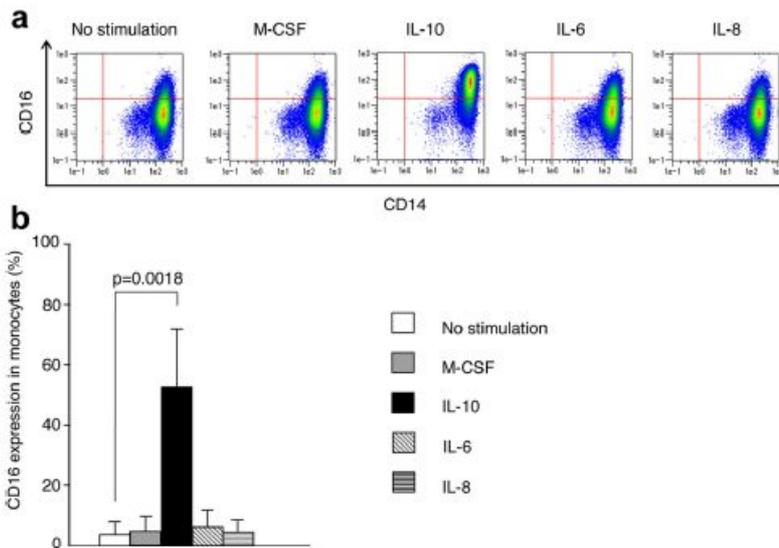


図 2

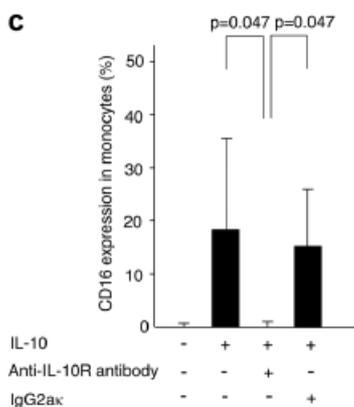
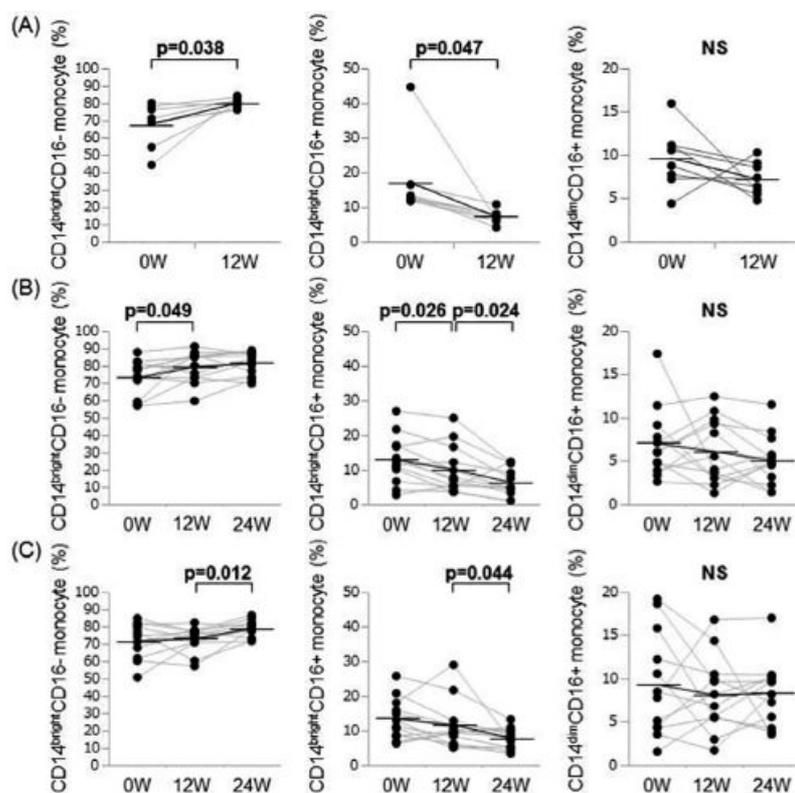


図 3



(A) トシリズマブ治療群

(B) 12週のMTX治療で治療効果があった群

(C) 12週のMTX治療で効果が乏しく、ADA治療が追加された群

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Tsukamoto Masako, Suzuki Katsuya, Seta Noriyuki, Takeuchi Tsutomu, Increased circulating CD14^{bright}CD16⁺ intermediate monocytes are regulated by TNF- and IL-6 axis in accordance with disease activity in patients with rheumatoid arthritis, Clinical Experimental and Rheumatology, 査読有, Vol.36, No.4, 2018, 540-544

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。