

## 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	尾 池 崇 嗣
主 論 文 題 名				
<p style="text-align: center;">Stat3 as a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis (Stat3は関節リウマチの治療標的候補の1つである)</p>				
(内容の要旨)				
<p>関節リウマチは慢性炎症や多関節破壊を特徴とする多因子疾患である。今日までに、抗anti-tumor necrosis factor alpha抗体などの様々な生物学的製剤が関節リウマチ治療として発展を遂げてきた。しかし、その病態メカニズムについては未解明なものも多く完全に治療法が確立されたとは言い難い。関節リウマチの病態に関わるIL-6やOncostatin Mに代表されるIL-6 familyの下流に存在する Signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) の活性化が炎症や関節破壊を促すという我々の先行知見に基づく作業仮説のもと、Stat3 conditional knockout (Stat3 cKO) マウス を作製・解析し、関節リウマチの新たな知見を得るべくドラックリポジショニング手法を採用し、関節リウマチ治療薬候補を探索した。</p> <p>まず、Stat3 cKOマウスがcollagen induced arthritis (CIA) の病態に有意な抵抗性を示すことを発見した。さらに、Stat3 cKOマウスではコントロールマウスに比べて、CIAにおける関節内免疫染色にて滑膜や軟骨下骨に高発現していたリン酸化Stat3や破骨細胞マーカーであるCathepsin K発現の低下を認め、血清IL-6とIL-17の値に有意な低下を認めた。そこで医療費の節約や有効利用の観点から、既存薬ドラックリポジショニング手法を採用し、4個のStat3 結合部位の下流にluciferase遺伝子を有するHela細胞を利用し、Oncostatin M刺激で上昇したリポーター活性を阻害する薬剤を探すことで、既存薬ライブラリー96種類の中から10種類のStat3阻害剤候補を選択した。続いて、NIH3T3細胞株においてIL-6/sIL-6R刺激によるIL-6 mRNA発現を阻害する薬剤をStat3の阻害活性を有する薬剤候補として、10種類から最終的に5種類選定した。そこで、野生型マウスにおけるCIAでこれら5種類の薬剤の投与実験を行い、それらの中で3種類の薬剤に有意なCIA関節炎の抑制効果を認めた。特にMeloxicamにおいては、Stat3 cKOマウスやJAK阻害剤であるCP690,550にも劣らない滑膜や軟骨下骨に高発現していたリン酸化Stat3やCathepsin Kの発現の低下、血清IL-6とIL-17の値に有意な低下を認めた。MeloxicamはPDGFbbで誘導されるp38, ERK, JNKおよびAktのリン酸化を阻害せず、Stat3のリン酸化に特異的な阻害効果を有することが示唆され、さらにRANKL発現の抑制効果や破骨細胞の分化阻害効果など、骨破壊の抑制効果も示唆された。既報において、マクロファージ特異的Stat3欠損マウスではLipopolysaccharide (LPS) に対するマクロファージの反応性の上昇に伴う炎症性腸炎の発生やヒトでもStat3変異におけるHyper IgE syndromeの出現が報告されていたが、Stat3 cKOマウスの骨髄細胞のLPSに対するマクロファージ反応性の上昇は認めなかったものの、Stat3 cKOマウスやStat3阻害剤投与を受けた野生型マウスでは腸炎や皮膚炎などの発生は認めなかった。</p> <p>以上により、Stat3 cKOの解析から、Stat3の単独抑制であってもCIA関節炎の改善効果が期待できること、ドラックリポジショニング手法により探索したMeloxicamに特にStat3阻害効果とCIAの抑制効果があることを明らかにすることができ、関節リウマチ患者に対する、治療薬のスクリーニング法と既存薬の候補を提案することができた。</p>				