



## Tofacitinib inhibits granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced NLRP3 inflammasome activation in human neutrophils

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-04-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 古谷 (屋代), 牧子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000334">https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000334</a>

## 論文内容要旨

しめい 氏名	ふるや (やしろ) まきこ 古谷 (屋代) 牧子
学位論文題名	<b>Tofacitinib inhibits granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced NLRP3 inflammasome activation in human neutrophils</b> トファシチニブはヒト好中球において顆粒球マクロファージコロニー刺激因子による NLRP3 インフラマソーム活性化を阻害する
<p>〔目的〕 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) は造血因子として知られているが、近年、自己免疫や自己炎症性疾患において炎症の活性化に重要な機能を担っていることが報告されている。関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis ; RA) においても、GM-CSF は滑膜内のマクロファージや好中球の活性化・分化・生存に関与し、滑膜炎を引き起こす中心的な役割を果たしている。また、GM-CSF は尿酸結晶などの存在下に、NLR family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) インフラマソーム活性化による Interleukin-1<math>\beta</math> (IL-1<math>\beta</math>) の産生に関与していることが示唆されている。今回、我々は自然免疫系における GM-CSF の作用を調べるため、骨髄球系細胞である好中球を用いて GM-CSF の刺激による細胞内のシグナル伝達と NLRP3 インフラマソームの活性化作用について検討した。また、GM-CSF 受容体は Janus kinase (JAK) 2 に関連しており、RA の治療薬である JAK 阻害薬のトファシチニブがその作用を抑制するかについても検討した。</p> <p>〔方法〕 健常人末梢血より比重遠心法で好中球分離した。好中球を GM-CSF で刺激し、培養上清中の IL-1<math>\beta</math>、caspase-1 (p20) を ELISA 法で測定した。IL-1<math>\beta</math> の mRNA の発現は RT-PCR 法で測定し、GM-CSF による細胞内シグナル伝達は、リン酸化抗体を用いたイムノブロットで検討した。</p> <p>〔結果〕 好中球を GM-CSF で刺激すると培養上清中に IL-1<math>\beta</math>、活性型 caspase-1 が検出されたが、TNF-<math>\alpha</math> 単独の刺激では誘導されなかった。GM-CSF 刺激で誘導される好中球の IL-1<math>\beta</math> の産生、caspase-1 の活性化は、JAK 阻害剤であるトファシチニブで阻害された。また、GM-CSF の刺激により好中球の JAK2 に加え、STAT3, 5 のリン酸化が誘導されたが、トファシチニブで前処置することによってこのリン酸化が阻害された。更に、GM-CSF の刺激による NLRP-3 インフラマソームの発現についても解析したところ、GM-CSF の刺激により NLRP3 の蛋白発現が誘導され、トファシチニブはこれを部分的に阻害した。</p> <p>〔結論〕 GM-CSF の自然免疫系の活性化作用として、好中球における NLRP3 インフラマソームの活性化を介した IL-1<math>\beta</math> の産生が確認された。トファシチニブは GM-CSF の JAK/STAT シグナルを阻害することで、自然免疫系の細胞の活性化に影響することがわかり、自己炎症の病態にも有用であることが示唆された。</p>	

# 学位論文審査結果報告書

令和2年8月3日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

## 【審査結果要旨】

氏名 古谷（屋代）牧子

所属 福島県立医科大学大学院医学研究科リウマチ膠原病分野

学位論文題名

Tofacitinib inhibits granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced NLRP3 inflammasome activation in human neutrophils. (トファシチニブはヒト好中球において顆粒球マクロファージコロニー刺激因子による NLRP3 インフラマソーム活性化を阻害する)

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)は近年自己免疫疾患や自己炎症性疾患において炎症の活性化に重要な役割を果たしていることが報告されている。申請者は、ヒト由来好中球において、GM-CSF 刺激が IL-1 $\beta$  産生、caspase-1 の活性化、JAK2 および STAT3,5 のリン酸化を促し、それらがトファシチニブで抑制されることを明らかにした。また、GM-CSF 刺激により NLRP3 インフラマソームの蛋白発現が誘導され、トファシチニブが部分的に抑制することを明らかにした。これらの結果は、GM-CSF を治療標的とすることにより、GM-CSF 刺激に引き続く炎症ループの抑制できることを示唆している。また、本研究により示された結果は、自己炎症の病態解明にもつながるものである。本研究の内容は、すでに査読付き英文誌 *Arthritis Research & Therapy* に掲載されており、本年7月10日に開催された学位審査会においても、研究内容が明確に示され、質疑応答においても的確に質問に対する回答を行なった。これらのことから本研究は本学医学博士授与に値するものと判断できる。

論文審査委員	主査	細胞統合生理学講座	挟間 章博
	副査	皮膚科学講座	大塚 幹夫
	副査	免疫学講座	町田 豪