

Methotrexate Enhances Apoptosis of Transmembrane TNF-Expressing Cells Treated With Anti-TNF Agents

王, 喬蕾

<https://hdl.handle.net/2324/4475003>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Copyright © 2020 Wang, Oryoji, Mitoma, Kimoto, Koyanagi, Yokoyama, Ayano, Akahoshi, Arinobu, Niiro, Akashi and Horiuchi. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY).

氏 名： 王喬蕾

論 文 名： Methotrexate Enhances Apoptosis of Transmembrane TNF-Expressing Cells
Treated With Anti-TNF Agents

(メトトレキサートは TNF 阻害剤で誘導される膜型 TNF 発現細胞のアポトーシスを増強する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】 関節リウマチ(RA)の治療において、メトトレキサート(MTX)の併用は TNF 阻害剤の治療効果を高める。膜型 TNF (tmTNF)発現細胞に対する細胞傷害における MTX と TNF 阻害剤との併用効果を明らかにする。

【方法】 tmTNF を安定的に発現する Jurkat T 細胞株を用いた。TNF 阻害剤 (インフリキシマブ、アダリムマブ、またはセルトリズマブペゴル)と MTX の併用、TNF 阻害剤単独、または MTX 単独によって誘導される細胞傷害(① tmTNF を介した逆向きシグナルによるアポトーシスの誘導、②補体依存性細胞傷害 (CDC)、③抗体依存性細胞媒介細胞傷害 (ADCC)、および④抗体依存性細胞食作用 (ADCP)をフローサイトメトリー法で評価した。MTX および TNF 阻害剤によって誘導されるアポトーシスの細胞内シグナル伝達経路を葉酸および Rho キナーゼ阻害剤 Y-27632 を用いて解析した。

【結果】 tmTNF 発現細胞のアポトーシスは、MTX 単独または TNF 阻害剤単独と比較して、MTX と TNF 阻害剤の併用により有意に増加した。MTX の併用によるアポトーシスの誘導は、インフリキシマブで最も顕著であった。逆向きシグナル伝達は tmTNF 発現細胞に対する MTX と TNF 阻害剤の協調効果を示したが、CDC または ADCC/ADCP では協調効果は認められなかった。葉酸は MTX 誘導アポトーシスを阻害し、Y-27632 は tmTNF を介した逆向きシグナルによる JNK 活性化およびインフリキシマブ誘導アポトーシスを抑制した。

【結論】 MTX と TNF 阻害剤の併用により tmTNF 発現細胞のアポトーシスは増強された。MTX および TNF 阻害剤で誘導される細胞内シグナルは独立した経路と考えられた。これらの所見は、RA において MTX と TNF 阻害剤の併用療法で臨床効果が高まる機序の一つであると考えられた。