

氏名	やま うち りょう こ 山 内 亮 子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博第 2709 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Up-regulation of SR-PSOX/CXCL16 and recruitment of CD8 ⁺ T cells in cardiac valves during inflammatory valvular heart disease (炎症性心臓弁膜疾患における、心臓弁での SR-PSOX/CXCL16 の発現亢進 と CD8 ⁺ T リンパ球のリクルートメント)
論文調査委員	(主査) 教授 三森 経世 教授 長澤 丘司 教授 北 徹

論 文 内 容 の 要 旨

【研究の背景と目的】

ケモカインは、リンパ球の分化や血管新生などの多様な機能をもつタンパクであるが、主要な機能は、リンパ球の遊走である。また、内皮細胞に発現しているケモカインは、インテグリンを活性化し、リンパ球の内皮細胞への接着を促進することが報告されている。SR-PSOX (scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized lipoprotein)/CXCL16 は、近年発見された CXC ケモカインファミリーに属する膜貫通型ケモカインである。リンパ節の樹状細胞に発現し、切断されて可溶性分子となり、そのカウンターパートである CXCR6 を発現する活性化 T 細胞に対し細胞遊走活性を示すことや、炎症刺激によって *in vitro* で発現が亢進するという事実に着目し、本研究では、SR-PSOX/CXCL16 の発現分布と炎症部位における役割について検討した。

【SR-PSOX/CXCL16 の発現】

これまで、成体マウスのリンパ節組織でしか発現が報告されていないため、*in situ* hybridization にてマウスの各発生段階における SR-PSOX/CXCL16 の発現を検討した。胎生 11.5 の時期から心内膜床を覆う内皮細胞に発現し、弁形成後は心臓の四つの弁の内皮細胞に特異的に発現が持続していた。次に、弁置換手術後の弁組織切片を用いて、ヒトの弁疾患における発現や疾患との関連を検討した。炎症性心臓弁膜疾患として、感染性心内膜炎、リウマチ性弁膜症、動脈硬化性大動脈弁狭窄症、コントロールとして非炎症性心臓弁膜疾患である僧帽弁逸脱症の各弁組織切片を免疫組織染色法を用いて調べた。感染性心内膜炎では、弁を覆う内皮細胞と弁内の新生血管の内皮細胞に発現が確認された。弁内の新生血管の内皮細胞における SR-PSOX/CXCL16 の発現は、リウマチ性弁膜症、動脈硬化性大動脈弁狭窄症においても認められた。さらに、CD8⁺T 細胞が SR-PSOX/CXCL16 の発現している内皮細胞の周囲に浸潤していた。

【SR-PSOX/CXCL16 の機能】

免疫組織染色の結果から、SR-PSOX/CXCL16 が CD8⁺T 細胞を炎症部位にリクルートする可能性を考え、SR-PSOX/CXCL16 の *in vitro* における CD8⁺T 細胞の接着及び IFN- γ 産生への関与について検討した。可溶性 SR-PSOX/CXCL16 の存在下で、活性化 CD8⁺T 細胞の VCAM-1 に対する接着は有意に亢進し、VLA-4 の阻害抗体を加えると抑制された。一方ナイーブ CD8⁺T 細胞は、可溶性 SR-PSOX/CXCL16 の有無に関係なく、接着はほぼ認められなかった。以上の結果から、SR-PSOX/CXCL16 は、活性化 CD8⁺T 細胞の VLA-4 を介する VCAM-1 への接着を促進することが示された。感染性心内膜炎における VCAM-1 と VLA-4 の発現を免疫組織染色法を用いて調べたところ、SR-PSOX/CXCL16 を発現している新生血管の内皮細胞は、VCAM-1 陽性であり、その血管内の CD8⁺T 細胞は、VLA-4 陽性であった。活性化 CD8⁺T 細胞は、可溶性 SR-PSOX/CXCL16 の存在下で、IFN- γ の産生が亢進し、阻害抗体で抑制されたが、ナイーブ CD8⁺T 細胞は、可溶性 SR-PSOX/CXCL16 の有無に関係なく、IFN- γ を産生しなかった。

【結語】

SR-PSOX/CXCL16は、炎症性心臓弁膜疾患において、VLA-4を介する活性化CD8⁺T細胞の炎症部位へのリクルートやIFN- γ 産生の促進に関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

近年発見されたSR-PSOX/CXCL16は、スカベンジャー受容体かつケモカインとしての特徴を併せ持つ特異なタンパクであるが、発現分布や疾患との関連についてはほとんど報告されていない。申請者らは、まずマウスの発生段階におけるSR-PSOX/CXCL16の発現を調べ、胎生中期から心内膜床を覆う内皮細胞に発現し、弁形成後は心臓の四つの弁の内皮細胞に特異的に発現が持続しているのを明らかにした。次に、ヒトの炎症性心臓弁膜疾患（感染性心内膜炎・リウマチ性弁膜症・動脈硬化性大動脈弁狭窄症）についても発現分布を調べ、SR-PSOX/CXCL16が非炎症性心臓弁膜疾患では、全く発現していないにもかかわらず、感染性心内膜炎では弁を覆う内皮細胞と新生血管の内皮細胞に、リウマチ性弁膜症・動脈硬化性大動脈弁狭窄症では、新生血管の内皮細胞に発現していること、さらに、CD8⁺T細胞がSR-PSOX/CXCL16の発現している内皮細胞の周囲に浸潤していることを明らかにした。一方、*in vitro*の実験でSR-PSOX/CXCL16が、活性化CD8⁺T細胞のVLA-4を介するVCAM-1への接着を促進すること及び活性化CD8⁺T細胞のIFN- γ 産生を促進することを示した。

以上の研究は、新規ケモカインSR-PSOX/CXCL16の機能を炎症性心臓弁膜において解明したものであり、病態や治療のさらなる研究に寄与するところが多い。

したがって、本研究は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成16年2月5日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。