

氏名	よしとみひろゆき 吉 富 啓 之
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2868 号
学位授与の日付	平成 17 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	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	A role for fungal $\beta$ -glucans and their receptor Dectin-1 in the induction of autoimmune arthritis in genetically susceptible mice (関節リウマチ自然発症モデルマウスにおける真菌 $\beta$ グルカンおよび Dectin-1 受容体の関与に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 三 森 経 世 教授 一 山 智 教授 戸 口 田 淳 也

### 論 文 内 容 の 要 旨

【背景・目的】関節リウマチ (RA) は進行する対称性の関節炎をきたす全身性の炎症疾患で、発症機序は不明である。RA の発症には遺伝的素因が関与するが、一卵性双生児の RA 発症一致率が12~15%であることから、後天的な要因が大きく関与しその主なものとして環境因子があると考えられる。生活習慣として男性の喫煙は、遺伝因子として最も強い HLA-DRB1 と同等に発症リスクを上昇させる。その他コーヒーや肥満が危険因子として、魚油やオリーブオイルが抑制因子として報告されている。一方で微生物感染が RA の発症に関与する可能性も考えられ、Epstein-Barr ウイルス、パルボウイルス B19、レトロウイルス、プロテウスおよびマイコプラズマが関与するとの報告があるが、まだ議論がある。この様にヒト RA における環境因子の研究は重要であるが、まだ不明なところが多い。SKG マウスは坂口らにより BALB/c マウスより確立された動物モデルで、関節リウマチに酷似する関節炎を自然発症する。原因遺伝子異常として T 細胞受容体信号伝達分子 ZAP-70 に点突然変異を認め、これにより胸腺から関節炎惹起性 CD4 陽性 T 細胞が産生される。ヒト RA と同様に IL-1, TNF- $\alpha$  および IL-6 が関節炎に関与する。この関節炎の発症は飼育環境に影響されることから、SKG マウスの関節炎自然発症における環境因子の関与とその機序を検討した。

【方法・結果】SKG マウスを non-SPF および SPF で飼育したところ、6ヶ月齢で non-SPF では全例が関節炎を発症したのに対し、SPF ではほとんど発症しなかった。次に7日齢または8週齢の SKG マウスを SPF から non-SPF に移したところ、両群とも関節炎を発症した。これらのことは SKG マウス関節炎の発症には水平環境因子で十分であることを示す。次に SPF 下の健常 SKG マウスに様々の免疫刺激物質を投与したところ、酵母抽出物である Zymosan の腹腔投与が著明に関節炎を誘導した。これより関節炎自然発症における真菌の関与を考え、non-SPF 下 SKG マウス各臓器中の真菌を PCR 法にて検出したところ、主に肺に認め、病理組織学的にも好銀性の真菌嚢胞を認めた。さらに抗真菌剤を断続的に投与したところ、SKG マウスの関節炎自然発症が有意に抑制された。次に真菌壁成分の主たる生物活性を担う  $\beta$ -Glucan から成る海草由来の Laminarin とバクテリア由来の Curdlan を SPF の SKG マウスに投与したところ、ザイモザンと同様に著明な関節炎を誘導した。 $\beta$ -Glucan は Dectin-1 を介して生物活性を伝達するが、抗原提示細胞の分化やサイトカイン産生の誘導能については知られていない。骨髄由来樹状細胞を Laminarin や Curdlan にて刺激したところ成熟マーカーである CD86 分子の発現増強と TNF- $\alpha$  の産生を認め、これらは抗 Dectin-1 抗体にて抑制された。さらに抗 Dectin-1 抗体は  $\beta$ -Glucan による関節炎誘導も有意に抑制した。これらのことより、non-SPF の真菌は  $\beta$ -Glucan を介して Dectin-1 受容体を刺激し、抗原提示細胞の分化およびサイトカイン産生を誘導し関節炎を発症することが示唆された。

【結論】SKG マウスは関節リウマチにおける遺伝因子のみならず環境因子の関与およびその機序を解析するのに適したモデルマウスである。SKG マウスの関節炎発症における環境因子の作用機序をさらに詳細に研究することにより、ヒト関節リウマチにおける環境因子の作用機序の解明や新たな予防・治療が期待される。

## 論文審査の結果の要旨

進行する対称性の関節炎をきたす全身性の炎症疾患である関節リウマチ（RA）の発症には遺伝的素因と環境因子が関与する。RA に酷似する関節炎を自然発症する SKG マウスにおける環境因子の関与を検討した。

SKG マウスは non-SPF において全例が関節炎を発症するのに対し、SPF では発症しない。また 8 週齢で SPF から non-SPF に移された SKG マウスが関節炎を発症したことより、水平環境因子の刺激が関節炎の惹起に十分であると考えられた。SPF 下 SKG マウスに様々の免疫刺激物質を投与したところ、酵母抽出物である Zymosan の腹腔投与が著明に関節炎を誘導した。関節炎自然発症における真菌の関与が考えられ、実際に non-SPF 下 SKG マウスの肺に真菌を認めた。さらに抗真菌剤の断続的な投与で SKG マウスの関節炎自然発症が抑制された。真菌の生物活性を担う  $\beta$ -Glucan から成る Laminarin と Curdlan は SPF 下 SKG マウスに著明な関節炎を誘導した。また  $\beta$ -Glucan は骨髄由来樹状細胞の成熟と TNF- $\alpha$  の産生を誘導し、Dectin-1 受容体依存的であった。抗 Dectin-1 抗体投与は Zymosan による関節炎誘導も抑制した。これらより、飼育環境中の真菌は  $\beta$ -Glucan を介して Dectin-1 受容体を刺激し、抗原提示細胞の成熟およびサイトカイン産生を誘導して関節炎を惹起することが示唆された。

以上の研究は RA における病態の解明に貢献し、RA 治療の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論分は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年3月2日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。