

京都大学	博士 (医学)	氏 名	馬 舒 荷
論文題目	Increased Ratio of CD14⁺⁺CD80⁺ Cells/CD14⁺⁺CD163⁺ Cells in the Infrapatellar Fat Pad of End-stage Arthropathy Patients (末期関節症患者の膝蓋下脂肪体における CD14 ⁺⁺ CD80 ⁺ 細胞 / CD14 ⁺⁺ CD163 ⁺ 細胞比率の増加について)		
(論文内容の要旨) 目的：変形性関節症 (osteoarthritis, OA) 患者と関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) 患者の膝蓋下脂肪体 (infrapatellar fat pad, IFP) と皮下脂肪組織 (subcutaneous fat tissues, SC) における M1 / M2 細胞比率と OA 患者と RA 患者の臨床的特徴の評価結果から、関節炎において IFP が果たす病態的役割を明らかにすること。 方法：人工膝関節全置換術 (Total knee arthroplasty, TKA) を受けた OA 患者と RA 患者から IFP と SC を回収し、CD14 陽性細胞を分離。フローサイトメトリーを使用して CD14 ⁺⁺ CD80 ⁺ 細胞と CD14 ⁺⁺ CD163 ⁺ 細胞の細胞数を測定し、OA 患者、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (biological disease-modifying anti-rheumatic drugs, bDMARDs) を使用していない RA 患者、及び bDMARDs を用いた RA 患者に分けて比較検討した。また、ステロール調節エレメント結合タンパク質 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1) や肝臓 X 受容体アルファ (liver X receptor alpha , LXRA) などの炎症に関わる脂質転写因子、炎症性ケモカインやサイトカインである CXCL10, IL6 と IL1B の mRNA 発現レベルも測定し、疾患毎に IFP 由来と SC 由来の CD14 陽性細胞から発現する各遺伝子の発現量を比較した。 結果： SC と比べ、IFP における CD14 陽性細胞の割合は高い。OA 患者において、IFP 由来の CD14 陽性細胞に発現する SREBP1C と LXRA の発現量は SC 由来の CD14 陽性細胞より低い。更に、OA 患者 IFP における CD14 ⁺⁺ CD80 ⁺ 細胞 / CD14 ⁺⁺ CD163 ⁺ 細胞の比率は 0.87 (0.76-1.09、四分位範囲) であり、OA 患者 SC における比率より高い (p = 0.05835)。 結論: OA 患者および bDMARDs で治療された RA 患者の IFP における CD14 ⁺⁺ CD80 ⁺ 細胞 / CD14 ⁺⁺ CD163 ⁺ 細胞の比率の増加は、炎症が IFP に局在していることを示唆している。脂肪組織由来の自然免疫細胞は炎症制御に関わる報告が複数あることから、IFP におけるこれらの細胞を更に分析することにより、炎症性関節疾患に対する新たな治療戦略を構築する手がかりになると考えられる。			

(論文審査の結果の要旨)

近年、脂肪組織中のマクロファージが全身性炎症に影響を及ぼすことが注目されている。本研究は関節炎膝蓋下脂肪体 (IFP) に存在するマクロファージの特徴を明らかにすべく、人工膝関節全置換術を受けた変形性関節症 (OA) と関節リウマチ (RA) 患者から採取された IFP 中 CD14 陽性細胞の特徴を皮下脂肪 (SC) 中の CD14 陽性細胞と比較対象として検討した。その結果、①OA 群と生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARDs) 治療なし RA 群では、IFP での細胞密度が SC よりも有意に高かった。②OA 群と bDMARDs 治療なし RA 群の IFP は CD14⁺⁺CD80⁺細胞 / CD14⁺⁺CD163⁺比率が SC での細胞比率よりも高く、炎症惹起性が強い可能性が示唆された。③炎症性ケモカインの一つである CXCL10 の発現量は OA 群のみ IFP 中の細胞で SC 中の細胞よりも低下していた。④脂質代謝と炎症を調節する転写因子である肝臓 X 受容体α (LXRA) とステロール調節エレメント結合タンパク質 1-C (SREBP1C) の発現量は OA 群のみ両遺伝子とも IFP 中の細胞で SC 中の細胞よりも有意に低下していた。なお、bDMARDs 治療あり RA 群については上記全ての検討で IFP と SC の CD14 陽性細胞間に有意差を認めなかった。

以上の研究より、関節炎近傍の脂肪組織内 CD14 陽性細胞の特徴が疾患や薬剤投与下で異なる挙動を示すことが明らかとなった。また、この結果は脂肪組織中のマクロファージにおいて SREBP1 や LXRA が炎症病態の一翼を担う可能性を示唆している。

したがって、本論文は博士 (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、2022 年 3 月 24 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降