

氏 名	かわ ばた だい すけ 川 端 大 介
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2661 号
学位授与の日付	平成 16 年 1 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	Ameliorative effects of follistatin-related protein/TSC-36/FSTL1 on joint inflammation in a mouse model of arthritis (ホリスタチン関連蛋白のマウス関節炎モデルにおける関節炎軽減作用)
論文調査委員	(主 査) 教授 中 村 孝 志 教授 戸 口 田 淳 也 教授 三 森 経 世

論 文 内 容 の 要 旨

ホリスタチン関連蛋白 (follistatin-related protein: FRP/TSC-36/FSTL1) は、マウス骨芽細胞株 MC3T3E1 において TGF- β 1 により誘導される 42~50kDa の分泌蛋白 (TGF- β -stimulated clone 36) として報告された。FRP は種間でアミノ酸配列が高度に保存され、その遺伝子発現は多臓器に認める。近年、関節リウマチ (RA) において FRP に対する自己抗体 (抗 FRP 抗体) が 30% の患者で検出され、また RA 患者関節滑膜で FRP が高発現していることが確認された。FRP は培養滑膜細胞において c-Fos の発現を抑制し、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)-1, MMP-3, プロスタグランジン E₂ の産生を抑制し RA 関節破壊における内因性抑制因子であることが示唆されている。しかし FRP の生体内における機能は依然として不明である。

本研究は FRP の RA における病態生理学的機能について解析することを目的とし、マウス RA 様関節炎モデルである、抗 II 型コラーゲン抗体誘導関節炎マウスを用いて FRP の関節炎および関節破壊への作用について検討した。この関節炎マウスにおいて内因性 FRP の発現は関節炎発症時より誘導され、関節炎治癒期においてもなお亢進していた。また FRP の発現はその誘導因子である TGF- β 1 の発現に遅れて誘導された。関節炎誘導前より大腸菌に発現させ精製したりコンビナント FRP (rFRP) を連日 10 日間腹腔内投与すると、関節炎重篤度、足肢腫脹度は有意に抑制され、病理組織学的にも滑膜肥厚は軽度で軟骨破壊も抑制されていた。さらに、FRP 投与群においては、骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン排泄量が有意に低値であった。

次に rFRP 投与による関節炎罹患肢局所での遺伝子の発現の影響について検討するため、cDNA マイクロアレイを用いて解析を行った。FRP 投与群では罹患肢での c-Fos, Ets-2, IL-6, MMP-3, MMP-9 の発現が有意に抑制されていた。以上より、関節破壊抑制の機序として、FRP による c-Fos, Ets-2 等の転写因子の発現抑制を介して IL-6 や MMP-3, MMP-9 の発現が抑制されるものと考えられた。さらに、関節炎時には内因性 FRP の発現が誘導され、関節炎の進行阻止に寄与している可能性が示唆された。

本研究により FRP が関節炎モデルにおいて関節破壊阻止作用を持つことが証明された。RA においては TNF α , IL-1, IL-6 等の炎症性サイトカインによる作用が FRP をはじめとする関節保護因子の作用を凌駕し、結果として関節の炎症と破壊が進行するものと推測される。本研究によって得られた知見は FRP の RA 治療への応用の発展性を示唆するものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、関節リウマチ (RA) においてホリスタチン関連蛋白 (follistatin-related protein: FRP/TSC-36/FSTL1) に対する自己抗体 (抗 FRP 抗体) が検出され、RA 患者関節滑膜に FRP が高発現していることが報告されている。FRP は培養 RA 滑膜細胞において c-Fos の発現抑制や、MMP-1, MMP-3, PGE₂ の産生抑制作用を有し、RA 関節破壊における内因性抑制因子の一つと考えられているが、FRP の生体における機能は依然不明である。

関節炎モデルマウスを用いて検討すると、内因性FRPの発現は関節炎発症に伴って誘導され、経過中高発現が持続した。さらにマウス関節炎発症前よりリコンビナントFRPを連日腹腔内投与すると、関節炎重篤度、尿中デオキシピリジノリン排泄が抑制され、病理学的にも骨軟骨破壊が抑制された。cDNAマイクロアレイを用いた関節炎罹患肢における網羅的遺伝子発現解析の結果から、FRPによる関節破壊抑制にはc-Fos, Ets-2等の転写因子の発現抑制を介するIL-6, MMP-3, MMP-9の発現抑制が関与するものと考えられた。関節炎時には内因性FRPの発現が誘導され、関節炎の進行阻止に寄与している可能性が推測された。

以上の研究は関節炎におけるFRPの関節保護作用を明らかにしただけでなく、FRPの、RAにおける新規治療薬への応用の可能性を示唆するものである。

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、平成15年12月1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。