

氏 名	ほん だ てつ や 本 田 哲 也
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3041 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23
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	Prostacyclin-IP signaling and prostaglandin E ₂ -EP2/EP4 signaling both mediate joint inflammation in mouse collagen-induced arthritis (マウスコラーゲン誘発性関節炎モデルにおいて、プロスタサイクリン受容体シグナリング及びプロスタグランジン E ₂ 受容体の EP2 と EP4 を介したシグナリングが、関節炎症を促進する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 森 経 世 教 授 坂 口 志 文 教 授 中 村 孝 志

論 文 内 容 の 要 旨

関節リウマチ(RA)は、関節を主体とする慢性炎症性疾患であり、患者の多くにリウマトイド因子などの自己抗体を認めることから、自己免疫疾患の一種と考えられている。病理組織学的には、関節腔への炎症細胞浸潤、滑膜細胞の増殖、軟骨・骨破壊像などが認められる。特に滑膜細胞は種々のサイトカイン、ケモカイン、プロテアーゼなどを産生し炎症の進展や組織破壊に重要な役割を果たしていると考えられている。

プロスタノイド是一群の生理活性脂質であり、プロスタグランジン(PG) D₂, PGE₂, PGF_{2α}, プロスタサイクリン(PGI₂) およびトロンボキサン A₂ からなる。アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ(COX) 及びそれぞれ特異的合成酵素の働きにより、各々のプロスタノイドが産生される。古くからリウマチ患者滑液中に、多量の PGE₂, PGI₂ が含まれている事が知られていたが、その詳細な役割は不明であった。一方で、COX の阻害剤である非ステロイド系抗炎症薬は、RA 患者の疼痛、腫脹を改善する効果がある事から、プロスタノイドは何らかの病態促進的役割を果たしていることが示唆されてきた。よって本研究では、RA におけるプロスタノイドの役割を、マウスコラーゲン誘発関節炎モデル(CIA)を用いて解析した。CIA では、関節軟骨構成成分の一つであるⅡ型コラーゲンを免疫してⅡ型コラーゲンに対する自己抗体を産生させる。その後関節腔で抗原抗体反応、補体活性化が生じ、引き続く炎症細胞浸潤、滑膜細胞の活性化などが起こることで関節炎が惹起される。四肢関節の発赤、腫脹の程度をスコア化することで関節炎の評価を行った。本研究では、まず PGI₂ の関節炎における役割を、その受容体である IP の欠損マウスを用いて解析した。IP 欠損マウスは野生型マウスに比べ関節炎スコアの有意な低下を示し、PGI₂-IP シグナルは病態促進に重要な役割を果たしている事が示された。IP 欠損マウスは野生型マウスと同等の自己抗体産生能を示し、また補体活性化の程度も野生型マウスと同程度に生じていたが、炎症関節での IL-6 濃度は有意に低下していた。炎症関節では活性化した滑膜細胞が多量の IL-6 を出すことが知られている。PGI₂-IP シグナルは滑膜細胞の活性化を制御する可能性に関して、培養滑膜細胞を用いたサイトカイン測定及びマイクロアレイ法にて検討した。滑膜細胞活性化に対する IP の役割を解析した。その結果、PGI₂-IP シグナルは滑膜細胞の IL-6 産生を有意に増強し、また重要な骨破壊因子である RANKL や、滑膜の増殖に重要な役割を果たす VEGF など多くの因子の遺伝子発現を増強することが明らかとなった。また炎症部位でのこれらの遺伝子発現は、IP 欠損マウスにて有意に減弱していた。本研究では更に、PGE₂ の関節炎における役割を解析した。PGE₂ には EP1, EP2, EP3, EP4 の四種類の受容体があるが、それぞれの単独の欠損マウス、及び EP4 選択的拮抗薬の投与は、コントロール群に比べ関節炎スコアに有意な変化を認めなかった。しかし、EP2 欠損マウスに EP4 選択的拮抗薬を作用させると、コントロール群に比べ関節炎スコアの有意な低下を認め、EP2 と EP4 は関節炎惹起の際、相補的に作用していると考えられた。また、各種 EP 受容体作動薬のうち EP2 と EP4 の作動薬のみが IL-6 産生の増強など滑膜細胞の活性化を促進した。以上の結果から、CIA において、PGI₂-IP シグナル及び PGE₂-EP2/EP4 シグナルが滑膜細胞の活性化を促進し、病態促進的に作用していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

関節リウマチは関節を中心とした慢性炎症性疾患であり、世界の成人の約1%が罹患しているとされ、その病態解明は重要な課題である。一方、プロスタグランジン(PG) I_2 や PGE_2 は生理活性を持つ脂質であり、それぞれ IP 受容体および、4 種類の PGE 受容体(EP1, EP2, EP3, EP4)を介しその作用を発揮する。関節リウマチ患者滑液中には多量の PGI_2 および PGE_2 が産生されており、関節リウマチ病態への関与が示唆されていたが、その詳細な役割は不明であった。

申請者は、これらの問題について受容体欠損マウスに関節リウマチ病態モデルを用いて検討した。IP 欠損マウスでは、野生型マウスと比較し関節炎スコアが有意に減弱しており、 PGI_2 -IP シグナリングが関節リウマチ発症に促進的作用を果たしていることが明らかとなった。また、培養滑膜細胞を用いた網羅的遺伝子解析を行い、同シグナリングが IL-6 等のサイトカイン発現増強を生じるなど、滑膜細胞の活性化を促進することで病態に関与していることを明らかとした。さらに、 PGE_2 の関節リウマチの病態への関与についても、各種 PGE_2 受容体欠損マウスおよび受容体選択的拮抗薬を用いて解析を行い、 PGE_2 -EP2/EP4 シグナリングが相補的に働いて、病態促進的作用を果たしていることを明らかとした。

以上の研究は関節リウマチ発症機序の解明に貢献し、免疫学に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(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18年12月18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。