

氏 名	なか がわ たけ ふみ 中 川 偉 文
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2632 号
学位授与の日付	平成 15 年 5 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	Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1 Mediates Leukocyte Infiltration and Articular Cartilage Destruction in Rat Zymosan-Induced Arthritis に関する研究 (ラット ザイモサン誘発性関節炎における Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1 の白血球浸潤及び関節軟骨破壊に対する作用に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 森 経 世 教 授 戸 口 田 淳 也 教 授 中 村 孝 志

論 文 内 容 の 要 旨

関節リウマチ（以下、RA）は慢性関節破壊性疾患であり、滑膜の増生、炎症細胞の浸潤、及び軟骨や骨の破壊が特徴的である。20年来、RAと動脈硬化症（以下、AS）との関連性が指摘されており、疫学的な調査からもRA患者における心疾患発症頻度の増加が報告されているが、現在までその詳細な分子機構に関しては不明である。酸化低比重リポ蛋白（以下、LDL）は動脈硬化症病変の重要な形成因子と考えられているが、RA患者の滑膜や滑液中にも検出されている。酸化LDLは酸化ストレス下で誘導され、血管の機能不全と血管内皮での接着分子の発現を媒介することが知られている。さらに、局所性、全身性の炎症によって血清酸化LDLの上昇が生じることも知られている。

血管内皮酸化LDL受容体であるレクチン様酸化LDL受容体（以下、LOX-1）は、血管内皮の酸化LDL受容体として発見され、動脈硬化形成時に血管内皮細胞に対する酸化LDLの作用を媒介していると考えられている。LOX-1は、関節炎で増加する前炎症性のサイトカインや、酸化LDLにより誘導されることが知られている。また、LOX-1は他のセレクトインファミリーと同様に、細胞外にC型のレクチン様ドメインを持っており、細胞接着分子としての作用もあることが知られている。本研究では、ラットのザイモサン誘発性関節炎（以下、ZIA）モデルを用いて関節炎におけるLOX-1の発現および作用について検討した。

ザイモサン投与後24時間でピークとなる膝関節腫脹が生じた。免疫組織染色すると、関節炎誘発前わずかに確認されたLOX-1の発現が、関節炎誘発とともに、主に滑膜血管内皮細胞、血管平滑筋細胞において増加し、関節軟骨及び滑膜細胞でもその発現が確認された。血清中、関節液中の前炎症性サイトカインと比較すると、LOX-1の発現は前炎症性のサイトカインの上昇に伴って誘導された。また、LOX-1のリガンドと考えられる酸化LDLの集積は、関節炎誘導後6時間で主に関節軟骨において確認された。以上のことから、ZIAにおいて酸化LDLとLOX-1が相互作用する可能性が示唆された。

次に、LOX-1の作用を調べるために、抗LOX-1の中和抗体で前処置したZIAラットと、非免疫マウスIgGで前処置したラットについて関節炎の度合い（関節の腫脹、組織学的な変化、血清中および関節液中の前炎症性のサイトカインレベル）を比較した。抗LOX-1中和抗体で前処置すると、関節腫脹が33.5%抑制された。組織学的には、関節炎誘導後24時間で関節内への白血球の浸潤が抑制され、関節炎誘導後7日目に関節軟骨のサフラニンOに対する染色性の低下と滑膜の肥厚の抑制が確認された。また、関節軟骨の破壊や関節炎の媒介物質と考えられるNOの関節内への放出も抑制された。

今回の研究における最も重要な所見は、抗LOX-1中和抗体の投与によって関節炎での白血球の浸潤が抑制されたことである。このことはLOX-1が関節炎において白血球の浸潤過程に重要な役割を演じていることを示唆するものである。抗LOX-1中和抗体処置により亜急性期の関節炎が抑制されると同時に軟骨破壊が抑制された。

以上のことから、ZIAにおける関節の腫脹及び軟骨破壊の促進と一致した、血管内皮上でのLOX-1の発現は、少なくとも

も部分的には白血球の浸潤と酸化LDLの作用を媒介していると考えられた。本研究の結果から、LOX-1をターゲットとした治療法がRAなどの炎症性の関節疾患に対しての有効な治療方法となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

関節リウマチと動脈硬化症との関連性については20年来指摘されてきているが、その分子機構については未知である。両疾患において炎症が重要な役割を演じており、炎症によって酸化LDLが誘導されることから関節リウマチにおいても酸化LDLの病態形成への関与が強く示唆される。血管内皮細胞酸化LDL受容体であるLOX-1は、動脈硬化症病変形成において重要であり、その発現は関節リウマチの病態形成に関わる前炎症性のサイトカインによって亢進される。

しかし、酸化LDL/LOX-1経路の関節リウマチでの関与については未知である。関節炎モデルを用いて調べると、炎症性関節においてLOX-1が血管内皮、血管平滑筋、および関節軟骨や滑膜において発現亢進されることが認められた。さらに抗LOX-1中和抗体を用いてその作用を抑制すると、関節の腫脹、白血球浸潤、軟骨破壊、そして関節液中のNOの産生が抑制され、関節の炎症が軽減した。LOX-1の細胞接着に対する作用から考えると、LOX-1は細胞浸潤を促進させることで関節炎を増強すると考えられた。

以上の研究結果は酸化LDL/LOX-1経路の関節炎への関与を明らかにしただけでなく、今後、今まで未知であった関節リウマチと動脈硬化症との関連性についての分子機構を明らかにする上で重要であると考えられる。

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15年3月26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。