京都大学	博士（医学）	氏　名	石川　正洋
論文題目	Lectin-like oxidized LDL receptor-1 signal is a potent biomarker and therapeutic target for human rheumatoid arthritis （レクチン様酸化 LDL 受容体 1 へのシグナルはヒト関節リウマチにおいてバイオマーカー及び治療標的となり得る）		

（論文内容の要旨）

関節リウマチ（RA）は、慢性進行性関節破壊による機能障害を特徴とする疾患であるが、疫学的な調査より心血管系疾患による高い致死率も報告されており、動脈硬化が病因の一つと報告されている。酸化低比重リポ蛋白（酸化 LDL）は動脈硬化の炎症に重要な因子と考えられており、RA 患者でも血清、関節液で検出されている。また酸化 LDL 受容体の一つであるレクチン様酸化 LDL 受容体（LOX-1）は酸化 LDL などにより発現が亢進することも知られている。これまでに、LOX-1 がヒト RA 関節軟骨細胞で発現し、酸化 LDL によりマトリックスメタロプロテアーゼ-３（MMP-3）を産生することが報告されている。一方、細胞膜表面に発現した LOX-1 の一部はプロテアーゼにより切断され、可溶性 LOX-1（sLOX-1）として存在する。sLOX-1 は、急性冠性症候群の急性期で上昇する為、疾患早期マーカーとして有望視されているが、その機能的役割は明らかではない。そこで酸化 LDL、LOX-1 の関節破壊における作用、また sLOX-1 の RA 診断及び治療薬としての可能性について検討を行った。

まず RA 人工膝関節置換術より得られたヒト滑膜組織の免疫染色において、滑膜表層及び血管周囲で酸化 LDL、LOX-1 の発現が陽性であった。続いてヒト RA 繊維芽細胞様滑膜細胞（FLS）を単層培養し、酸化 LDL で刺激しウェスタンブロット法にて解析すると FLS における LOX-1 の発現亢進及び、MMP-1、MMP-3 産生増加を認めた。この現象は抗 LOX-1 中和抗体前投与により抑制された。さらに sLOX-1 の多く含まれた conditioned medium を ox-LDL とともに FLS に投与すると MMP-1, MMP-3 の産生は有意に抑制された。

次に RA、変形性膝関節症、及び健常人からの血漿、関節液を ELISA 法にて sLOX-1 濃度を測定した。RA 患者では血漿、関節液ともに有意に濃度が高く、CRP、ESR、MMP-3 と正の相関を認めた。また、生物学的製剤使用前後での濃度変化についても解析を行ったところ、生物学的製剤使用による疾患活動性の低下に伴って有意な低下を認めたことより、sLOX-1 は RA の診断および疾患活動性の評価に有用であると考えられた。

さらに酸化 LDL、LOX-1 の関節炎における役割を検討するため、C57BL6 マウスの膝関節内に、酸化 LDL、非酸化 LDL を 7 日間投与群と、抗 LOX-1 中和抗体または LOX-1 Fc (sLOX-1) recombinant の前投与による治療群を作成し、関節の腫脹、組織学的変化について検討を行った。酸化 LDL 投与群では膝関節腫脹を認めたが、非酸化 LDL 投与群では認めなかった。酸化 LDL 投与群では HE 染色にて滑膜肥厚、炎症細胞浸潤、及びサフラニン O に対する染色性の低下を認めたが、治療群ではこれら現象の抑制が観察された。これらより酸化 LDL と LOX-1 をターゲットとした治療法は RA などの炎症性関節疾患の関節破壊に対して有効な治療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（RA）と動脈硬化症の病態は共に炎症が重要な役割を果たす事が知られており、特に動脈硬化症は酸化 LDL 及びレクチン様酸化 LDL 受容体 1(LOX-1)が炎症の主因と考えられている。しかしながら RA の関節炎の主体である滑膜での酸化 LDL/LOX-1 経路の関与及び、可溶性 LOX-1(sLOX-1)については充分に解明されていない。今回申請者らは RA の病態における酸化 LDL 及び LOX-1 の関与について解析し、以下の４点を初めて明らかにした。1)RA 滑膜で酸化 LDL 及び LOX-1 が発現していること、2) 酸化 LDL は滑膜線維芽様細胞での LOX-1 発現を介して MMP-1・3 の産生亢進を誘導すること、3) 動物モデルで関節内への酸化 LDL の投与により炎症及び軟骨破壊が惹起され、このシグナルの阻害により関節破壊が抑制されること、 4) sLOX-1 が RA 患者の血漿及び関節液中で増加し、疾患活動性と相関していること、である。以上より滑膜での酸化 LDL/LOX-1 は RA 関節破壊を惹起する経路の一つであり、また sLOX-1 は疾患活動性を示す良いバイオマーカーになりうると考えられた。

以上の研究はヒト RA 関節炎における酸化 LDL/LOX-1 の関与を明らかとし、RA 関節破壊の病態を解明し、新規 RA 治療開発に大きく寄与する。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 24 年 1 月 23 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