

氏 名	たなかまさお 田中真生
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2295 号
学位授与の日付	平 成 13 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 臨 床 病 態 医 科 学 専 攻
学位論文題目	Cloning of novel autoantigens in rheumatoid arthritis: Evaluation of their clinical significance through analyses of their function and auto-antibodies (慢性関節リウマチにおける新規な自己抗原のクローニング: その機能および自己抗体の解析による臨床的意義の検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 森 経 世 教 授 坂 口 志 文 教 授 中 尾 一 和

論 文 内 容 の 要 旨

全身性エリテマトーデス, 慢性関節リウマチ (RA), 全身性硬化症, シェーグレン症候群, 多発性筋炎・皮膚筋炎で代表される全身性リウマチ性疾患では疾患に特異的な臓器が自己免疫的に破壊される特徴がある。傷害組織で間断なく提示される抗原が T・B 細胞を活性化し続けていると考えられる。RA では滑膜での抗原がそれに当たる。RA の自己抗原としてカルパスタチン等種々の蛋白がクローニングされているが, 何れもプローブは血清自己抗体で cDNA ライブラリーは滑膜由来でなく, 臓器特異性を反映しているとは考え難い。本研究では RA の病因・病態により直接関与する自己抗原の同定を目的として, RA 患者滑膜細胞より cDNA ライブラリーを構築し, RA 患者滑液 IgG をプローブとし発現クローニングを行った。そして新規の自己抗原と同定した次の 2 種の蛋白についてその機能の解析とその自己抗体の臨床的意義を検討した。

I. 新規可溶性 IL-6 シグナル伝達子 (新規可溶性 gp130) とその自己抗体。

新規可溶性 gp130 は mRNA スプライシングバリエーションであり, 膜結合部位を欠くと共に, 膜結合型 gp130 に無い 5 アミノ酸 NIASF を C 末端に有し, これがエピトープを形成していた。よってこの分子を gp130-RAPS (gp130 of the rheumatoid arthritis antigenic peptide-bearing soluble form) と命名した。gp130-RAPS mRNA は滑膜細胞と活性化末梢血単核球で検出され, その翻訳産物は RA 患者に限らず健常者の滑液と血漿中に 50kDa の蛋白として検出された。C 末端に対する自己抗体は, 全身性リウマチ性疾患中 RA に高頻度で検出され (73%, $p < 0.0001$), 抗体価は各疾患活動指標 (CRP, 赤沈, 血小板数, 血清 IL-6) と関連した ($p < 0.005$)。gp130-RAPS は IL-6 の活性を抑え, その作用は自己抗体により解除された。

II. ホリスタチン関連蛋白 (FRP) とその自己抗体。

FRP はアクチビンの活性を阻害するホリスタチンとの構造相同性から命名された機能不明の蛋白である。FRP mRNA は全身諸臓器で発現し, 滑膜組織では RA において OA (変形性関節症) に比し高発現していた ($p < 0.05$)。FRP は滑液および血漿中に 50-55kDa の蛋白として生体内で初めて検出された。滑液抗 FRP 抗体陽性率は RA 44%, OA 0%であった。血清抗 FRP 抗体陽性率は, RA で 30%であり, これは全身性リウマチ性疾患中最高であった。疾患活動指標である CRP と赤沈が陽性群で陰性群に比し高値であった ($p < 0.05$)。尚, 現在解析中であるが FRP は関節破壊の主役とされるマトリックスメタロプロテアーゼ 1,3 (MMP1,3) やプロスタグランジン (PGE_2) の滑膜細胞からの産生を抑え, 抗 FRP 抗体は FRP の活性を阻害しそれらの産生を促進することが判明している。

RA において IL-6 は B 細胞の抗体産生, 破骨細胞の活性化を促し, 破壊的関節炎に大いに寄与するとされる。よって gp130-RAPS は IL-6 を阻害し関節炎を阻止する可能性が考えられる。FRP も MMP1,3 や PGE_2 の滑膜細胞からの産生を抑え関節破壊を阻止する因子といえる。本研究により RA の新規自己抗原である gp130-RAPS と FRP が疾患抑制因子で

あり、両者への自己抗体がその活性を阻害することにより関節炎の進行に寄与する可能性が提示された。本研究の今後の進展で得られる知見はRAの診断および治療法に新たな方向での展開をもたらすことが期待される。

論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチ（RA）は、関節の炎症と破壊を主徴とする自己免疫疾患である。関節における抗原はT・B細胞を活性化し炎症に寄与している。本研究ではこのような自己抗原を同定するためRA患者関節滑膜よりcDNAライブラリーを構築し、RA患者関節滑液IgGをプローブとし発現クローニングを行った。そして得られた2種の新規自己抗原、新規可溶性gp130（gp130-RAPS）とホリスタチン関連蛋白（FRP）に関しそれらの機能と自己抗体の作用を解析し臨床的意義を検討した。

gp130-RAPSは特徴的な5アミノ酸配列NIASFをC末端に有し、このC末端への抗体は73%のRA患者で検出され、抗体価はCRP等の疾患活動指標と相関した。gp130-RAPSは関節炎促進因子であるIL-6の活性を抑え、その作用は自己抗体により解除された。

FRPに対する抗体の陽性率はRAで30%であり、全リウマチ性疾患中最高であった。抗体陽性群でCRP等の疾患活動指標が高値であった。FRPは関節破壊因子であるMMP-1,3やPGE₂の滑膜細胞からの産生を抑え、抗FRP抗体はそれらの産生を促進した。

以上よりgp130-RAPSとFRPはRAにおいて関節破壊を阻止する因子と言え、逆にそれらの自己抗体は病態の進行に寄与すると考えられた。以上の研究はRAの病態の解明に貢献しRAの診断と治療の新たな展開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あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成12年12月4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。