

氏 名	はた 洋
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2799 号
学位授与の日付	平 成 17 年 1 月 24 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	Distinct contribution of IL-6, TNF- α , IL-1, and IL-10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice (T細胞性自己免疫関節炎を自然発症するマウスモデルにおける IL-6, TNF- α , IL-1, IL-10の役割に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 森 経 世 教 授 湊 長 博 教 授 戸 口 田 淳 也

論 文 内 容 の 要 旨

関節リウマチ(RA)は最も頻度の高い膠原病であり、関節炎を中心とする全身性慢性炎症性疾患である。その発症と病態の進行には様々なサイトカインが関与するが、その詳細は明らかではない。RAの病因・病態研究の進展には、ヒトのRAと同様の病態を示す動物モデルが不可欠である。SKGマウスは、BALB/cを遺伝的背景とし、RAと酷似した病変を自然発症する。今回SKGマウスにおける、関節炎の発症・進展におけるサイトカインの関与について解析し、ヒトRAと比較検討した。

まず、免疫組織染色にて関節炎局所の浸潤細胞を解析したところ、Gr-1陽性顆粒球、CD4陽性T細胞、Mac-1及びI-A/I-E陽性細胞の、パンススや関節腔内への浸潤を認めた。一方、CD8陽性T細胞は関節腔内に散見される程度で、ほとんど浸潤を認めなかった。B細胞・形質細胞は、滑膜下部位への集積像が散見された。またCD49d陽性細胞をT細胞、B細胞、マクロファージに一致した部位に認めた。VCAM-1陽性細胞は、関節周囲の増殖している毛細血管の内皮細胞と考えられた。これらの組織像は、ヒトRAに酷似している。

次に、関節局所でのサイトカインの発現を、定量的RT-PCRにて解析した。SKGマウスではBALB/cマウスと比較してIL-1 β 、TNF- α 、IL-6遺伝子mRNAが有意に高く発現していた。ELISA法で測定した関節液中のIL-1 β 、IL-6、TNF- α の濃度はBALB/cに比較して顕著な上昇を認めた。さらに、これらの炎症性サイトカインの発現部位を調べるため、抗サイトカイン抗体を用いて免疫組織染色を行った。TNF- α とIL-1 β の発現は、滑膜表層に限局する一方、IL-6は滑膜表層下の細胞、おそらくマクロファージに特異的な発現を認めた。これらの結果は、関節炎部位でのTNF- α 、IL-1 β 産生細胞とIL-6産生細胞とが異なることを示唆する。

さらに、SKGマウスを各種のサイトカイン欠損マウスと掛け合わせ、サイトカイン欠損SKGマウスをそれぞれ作成し、関節炎発症頻度・重症度の時間的経過をサイトカイン正常型SKGマウスと比較検討した。IL-1 α/β 、TNF- α を欠損させると、関節炎発症頻度・重症度とも有意に低下した。一方、IL-6欠損SKGマウスは、全く関節炎を発症しなかった。IL-4欠損SKGマウスでは、関節炎の発症頻度に有意差を認めなかったが、重症度は有意に上昇した。IL-10欠損SKGマウスでは、関節炎発症頻度・重症度とも有意に上昇した。IFN- γ 欠損SKGマウスでは、関節炎の発症頻度・重症度に有意差を認めなかった。これらの結果から、IL-1 α/β 、TNF- α 、IL-6の炎症性サイトカインは、SKGマウスの関節炎発症に重要であり、特にIL-6は必須と考えられた。またIL-4、IL-10の抗炎症性サイトカインは、関節炎の進行に対し抑制的に働くが、IFN- γ は、SKGマウス関節炎の発症に必須ではないと考えられた。

本研究では、ヒトRAと同じく、SKGマウスのRA様関節炎の発症・進行にIL-1、IL-6、TNF- α が重要な役割を果たしているとの結果を得た。一方Th1サイトカインであるIFN- γ は必須ではなく、Th2サイトカインであるIL-4、IL-10は抑制的に働いていると考えられた。これらの結果は、IL-1、IL-6、TNF- α あるいはそれらのレセプターの中和によるRA治療の妥当性を支持する。さらに、IL-6の産生部位がIL-1、TNF- α と異なることから、それぞれの産生細胞を標

的とする RA 治療の可能性を示唆する。

論文審査の結果の要旨

関節リウマチ (RA) は最も頻度の高い膠原病であり、関節炎を中心とする全身性慢性炎症性疾患である。RA の病因・病態研究の進展には、ヒトの RA と同様の病態を示す動物モデルが不可欠である。SKG マウスは、BALB/c を遺伝的背景とし、RA と酷似した病変を自然発症する。今回 SKG マウスにおける、関節炎の発症・進展におけるサイトカインの関与について解析し、ヒト RA と比較検討した。

まず、免疫組織染色にて関節炎局所の浸潤細胞を解析したところ、SKG マウスの組織像は、ヒト RA に酷似していた。次に関節局所でのサイトカインの発現を解析したところ、SKG マウスでは IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 遺伝子 mRNA が有意に高く発現していた。さらに、免疫組織染色を行ったところ TNF- α 、IL-1 β 産生細胞と IL-6 産生細胞とが異なることを示唆した。

さらに、サイトカイン欠損 SKG マウスをそれぞれ作成し、関節炎発症頻度・重症度の時間的経過を比較検討した。IL-1 α/β 、TNF- α を欠損させると、関節炎発症頻度・重症度とも有意に低下した。一方、IL-6 欠損 SKG マウスは、全く関節炎を発症しなかった。

本研究では、ヒト RA と同じく、SKG マウスの RA 様関節炎の発症・進行に炎症性サイトカインが重要な役割を果たしているとの結果を得た。これらの結果は、IL-1、IL-6、TNF- α あるいはそれらのレセプターの中和による RA 治療の妥当性を支持する。さらに、IL-6 の産生部位が IL-1、TNF- α と異なることから、それぞれの産生細胞を標的とする RA 治療の可能性を示唆した。

以上の研究は RA における病態の解明に貢献し、RA の治療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16年12月24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。