

氏 名	リュウ 劉	ブン 文	ズイ 瑞
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	医 博 第 2873 号		
学位授与の日付	平成 17 年 3 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 病 理 系 専 攻		
学位論文題目	Thioredoxin-1 ameliorates myosin-induced autoimmune myocarditis by suppressing chemokine expressions and leukocyte chemotaxis in mice. (チオレドキシン1はケモカイン発現および白血球遊走を抑制しミオシン誘発性マウス自己免疫性心筋炎を改善する)		
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 森 経 世 教 授 坂 口 志 文 教 授 杉 田 昌 彦		

論 文 内 容 の 要 旨

チオレドキシン1 (TRX-1) はその活性部位に存在する2つのシステイン残基間の dithiol/disulfide 交換反応による抗酸化作用および抗炎症作用をもつ分子量 12kDa のレドックス制御蛋白である。マウス自己免疫性心筋炎モデルにおいて、TRX-1 投与による治療効果およびその作用機序について解析した。5 週齢雄 BALB/c マウスに 0.1mg の豚心筋ミオシンを day 0, 7 に Freund's adjuvant とともに皮下投与し、自己免疫性心筋炎を作製した。対照群には生理的食塩水を、治療群には 40 μ g/mouse の遺伝子組み換えヒトチオレドキシン (rhTRX-1) あるいは還元活性をもたないその改変体 C32S/C35S を day 0 から day 20 まで隔日に腹腔内投与した。また抗体投与群として抗マウスチオレドキシン抗体 (ウサギ血清) あるいは対照ウサギ血清を day -1, 2, 6 に投与した。Day21 にマウスを屠殺し、心組織像、心における酸化ストレスの指標としての 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) 発現、ケモカイン macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-2 発現、マクロファージ浸潤について解析した。また *in vitro* のチャンバー法および *in vivo* のマウスエアーボウチ法により、TRX-1 の白血球遊走抑制作用について解析した。その結果、TRX-1 投与によりマウス自己免疫性心筋炎は著明に抑制されたが、改変体 C32S/C35S および生理的食塩水投与ではそのような抑制効果を示さなかった。また対照ウサギ血清と比較して抗マウスチオレドキシン抗体投与により病態の悪化を認めた。マウス心筋炎の心筋では、酸化ストレスの指標である 8-OHdG の発現は増加し、MIP-1 α , MIP-2 の発現、マクロファージの浸潤も著明であったが、それらは TRX-1 投与により抑制された。さらに *in vitro* のチャンバー法では、マウス骨髓細胞に TRX-1 を投与すると MIP-1 α , MIP-2 への遊走が抑制された。またマウス背皮下に作製したエアーボウチモデルにおいて、TRX-1 を腹腔内投与するとエアーボウチに投与した MIP-1 α , MIP-2 による白血球の血管外漏出が著明に抑制された。

本研究において、TRX-1 は抗酸化作用のみならず、白血球遊走を抑制する抗炎症作用を示し、自己免疫性心筋炎抑制作用を示した。以上より、TRX-1 は白血球浸潤を伴う炎症性疾患の治療に有効である可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

チオレドキシン1 (TRX-1) は活性部位のチオール基交換反応による抗酸化作用および抗炎症作用をもつ 12kDa のレドックス制御蛋白である。本研究は、マウス自己免疫性心筋炎モデルにおいて、TRX-1 による治療効果と作用機序を解析した。その結果、TRX-1 投与により心筋炎は著明に抑制されたが、改変体 C32S/C35S では抑制効果を示さなかった。また、抗マウス TRX 中和抗体投与により病態の悪化を認めた。心筋炎を誘発されたマウスの心筋では、酸化ストレスの指標である 8-OHdG の発現は増加し、MIP-1 α , MIP-2 の発現、マクロファージ浸潤も著明であったが、TRX-1 投与により抑制された。さらに *in vitro* のチャンバー法では、TRX-1 により MIP-1 α , MIP-2 でのマウス骨髓細胞の遊走がともに抑制された。また、エアーボウチモデルにおいても同様に、TRX-1 腹腔内投与により MIP-1 α , MIP-2 による白血球の血管

外漏出が著明に抑制された。

本研究において、TRX-1は抗酸化作用のみならず、白血球遊走を抑制して自己免疫性心筋炎抑制作用を示し、白血球浸潤を伴う炎症性疾患の治療に有効である可能性が示唆された。

したがって、本研究は博士（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17年2月28日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められた。