



Title	Enhanced Expression and DNA Binding Activity of Two CCAAT/Enhancer-Binding Protein Isoforms, C/EBP β and C/EBP δ , in Rheumatoid Synovium
Author(s)	西岡, 克泰
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42567
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	にし おか かつ ひろ 西 岡 克 泰
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 0 6 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科社会系専攻
学 位 論 文 名	ENHANCED EXPRESSION AND DNA BINDING ACTIVITY OF TWO CCAAT/ENHANCER-BINDING PROTEIN ISOFORMS, C/EBP β AND C/EBP δ , IN RHEUMATOID SYNOVIUM (慢性関節リウマチ滑膜における転写因子 C/EBP β 、C/EBP δ の 活性化亢進)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉 崎 和 幸 (副査) 教 授 越 智 隆 弘 教 授 金 倉 讓

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

慢性関節リウマチ (RA) は骨破壊を伴う多関節炎を主徴とする慢性炎症性疾患である。最近、その病態形成に転写因子 NF- κ B や AP-1 が関与していることが報告され、治療上のターゲットとして注目されている。一方、C/EBP は、NF- κ B や AP-1 と同様に炎症や免疫に関わる転写因子として知られているが、RA の病態形成への関与については、これまでほとんど報告がなされていない。しかしながら、IL-6、COX-2 などの RA の病態形成に関わると考えられる分子の遺伝子の転写調節領域に C/EBP の結合部位が存在することが知られており、これらの分子の発現を調節している可能性が示唆される。そこで、C/EBP の RA の病態形成への関与を明らかにし、C/EBP の発現又は活性化阻害による RA の治療の可能性を検討することを目的とする。

【方法】

- (1) 米国リウマチ学会の診断基準をみたす RA 患者から関節置換術の際に得られた滑膜組織より核蛋白を抽出しゲルシフトアッセイを行い C/EBP の DNA 結合活性を変形性関節症 (OA) と比較検討した。
- (2) RA 滑膜組織での C/EBP β 、 δ の発現、局在を免疫組織染色法を用いて検討した。
- (3) C/EBP β ノックアウトマウスを用いて RA の実験的関節炎モデルである Antigen-induced arthritis (AIA) を惹起し病理組織学的に比較検討した。
- (4) C/EBP の DNA 結合部位と同じ塩基配列をもつオリゴヌクレオチド (decoy) を HVJ-リボソームを用い滑膜細胞に導入することで C/EBP の DNA 結合を競合的に阻害し、COX-2 の発現に及ぼす影響を mRNA レベルで検討した。

【結果】

- (1) RA 滑膜組織では OA 滑膜組織に比べて C/EBP β と δ の DNA 結合活性が有意に亢進していた (mean $\pm$ SEM arbitrary units [AU] 23.3 ± 11.7 in RA versus 4.5 ± 1.3 in OA, $P < 0.05$)。また、C/EBP の DNA 結合活性は患者の血清 CRP 値および滑膜局所での IL-6 mRNA の発現レベルと相関していた (CRP 値: $r = 0.62$, $P < 0.05$, IL-6 mRNA: $r = 0.60$, $P < 0.05$)。
- (2) 免疫組織染色では、OA 滑膜の C/EBP β の発現は弱く、散在する傾向があったのに対し、RA 滑膜では滑膜表層細胞に強く発現がみられ、表層下細胞、リンパ濾泡、血管内皮細胞には、ほとんど発現がみられなかった。C

