Osaka University Knowledge Archive

Title	関節リウマチモデルマウスにおけるPeroxisome proliferator-activated receptor γ リガンドの効果とそのメカニズム
Author(s)	塩尻, 智子
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43662
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【22】

氏　　名	塩　尻　智　子（しお じり とも こ）
博士の専攻分野の名称	博　士（歯　学）
学　位　記　番　号	第　16936　号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科歯学臨床系専攻
学　位　論　文　名	**関節リウマチモデルマウスにおける Peroxisome proliferator-activated receptor γ リガンドの効果とそのメカニズム**
論文審査委員	（主査） 教　授　由良　義明 （副査） 教　授　上﨑　善規　　講　師　岩本　資己　　講　師　中川　一路

論文内容の要旨

【要旨】

Peroxisome proliferator-activated receptor γ（PPAR γ）は脂肪細胞の分化、増殖やインスリン抵抗性糖尿病において重要な役割を果たしていることが報告されている。合成リガンドには、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロジグリタゾンなどがあり、非インシュリン依存性糖尿病薬の経口治療薬として用いられている。このPPAR γは、マクロファージなどの免疫細胞などや炎症性細胞において、高いレベルで発現することが知られており、炎症－免疫反応系に関与している可能性が示唆されている。今回、リウマチ性関節炎モデルとしてマウスのアジュバンド関節炎を用い、その特異的リガンド投与の関節への影響について検討した。また、マウス由来マクロファージ系細胞RAW-264、およびPPAR γを強制発現させたHEK-293を用いて、リガンドの投与が炎症性メディエータに及ぼす影響を検討した。

【方法】

Balb/cマウス（8週齢）にComplete Freund's Adjuvant（FCAと生食1：1）200 μlを背頸部に皮下注射し、アジュバンド関節炎を惹起した。この関節炎マウスに対し、PPAR γのリガンドであるピオグリタゾン（30mg/kg/day）、またはロジグリタゾン（30mg/kg/day）を経口投与し、非投与群と比較検討した。リガンド投与はFCA処置の前日より開始し、10日連続投与後、サンプルを採取した。炎症性メディエーターの発現、および蛋白質のニトロ化の指標であるニトロチロシンの発現は、組織サンプルを用いたWestern blot、および組織切片の免疫染色にて検討した。

【結果】

関節リウマチモデルマウスにPPAR γリガンドを投与した群では、その膝関節において、FCA処置のマウスに比較し、ニトロチロシン、inducible nitric oxide synthase（iNOS）など炎症性メディエーターの増加、およびnuclear factor-κB（NF-κB）活性化の指標であるpI-κBの有意な抑制が認められた。顎関節でも同様にPPAR γリガンド投与群で、cyclooxygenase-2（COX-2）、intercellular adhesion molecule-1（ICAM-1）の有意な抑制が認められ、ニトロチロシン、iNOS、pI-κBも抑制傾向を示した。さらに、RAW-264細胞においても、lipopolysaccharide（LPS）およびtumor necrosis factor-α刺激によるCOX-2、iNOS、ニトロチロシン、pI-κB等の発現が、PPAR γリガンド処置によりタンパク質レベルで抑制された。またRAW-264細胞においてCOX-2、

iNOS、がmRNAレベルで抑制されることも確認した。PPARγを強制発現させたHEK-293ではリガンド処置によりNF-κBを介した転写を抑制した。以上のことから、PPARγリガンドがNF-κBを介した転写を抑制することにより抗炎症作用を発揮することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、関節リウマチモデルマウスおよびマウス由来マクロファージ系細胞RAW-264、およびPPARγを強制発現させたHEK-293を用いて、PPARγリガンド処置が炎症性メディエータ増加に及ぼす影響を検討した研究である。

その結果PPARγリガンド投与は、炎症性メディエータの増加をタンパク質レベル、遺伝子レベルで抑制し、そのメカニズムにnuclear factor-κB（NF-κB）系の抑制が関与していることが示された。以上の研究結果は、PPARγリガンドがNF-κB系を抑制することで抗炎症作用を示すことを示唆しており、リウマチ性関節炎の新しい治療薬開発に貢献するものである。本研究者は博士（歯学）の学位を授与するに値するものと認める。