The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Tumor necrosis factor-α converting enzyme expression and contribution to joint destruction in patients with rheumatoid arthritis
Author(s)	高樋, 康一郎
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43782
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	高　樋　康一郎（たかひ　こういちろう）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16895　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 医学系研究科外科系専攻
学　位　論　文　名	Tumor necrosis factor-α converting enzyme expression and contribution to joint destruction in patients with rheumatoid arthritis （リウマチ罹患関節における TACE の発現）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　吉川　秀樹 （副査） 教　授　越智　隆弘　　教　授　青笹　克之

論文内容の要旨

【目的】

慢性関節リウマチ（RA）は、慢性炎症を伴う自己免疫疾患であり、進行性の骨関節破壊により、日常生活に重大な障害を来す症例も多い。その詳細な病態は未だ不明であるが、各種の炎症性サイトカインや組織破壊分子が重要な役割を果たしていることが判明してきた。中でも、tumor necrosis factor-α（TNF-α）は、特に病態形成に重要であることが示唆されており、RA 罹患関節における TNF-α の活性化や、動物モデルや臨床における TNF-α の阻害による病態改善の報告は TNF-α の RA による関節破壊病態における重要性を支持するものである。TNF-α は細胞表面では膜結合型の前駆体で存在し、酵素により遊離型となる。遊離型となることにより、広範囲に渡りその作用をおよぼすことが可能になる。近年 ADAM family の一つであるこのプロセッシングに関わる酵素（TNF-α converting enzyme: TACE）が同定された。

今回我々は、RA 罹患関節における TACE の発現を確認することにより、病態形成への関与を検討した。

【方法】

関節破壊が進行し人工関節置換術を行った、リウマチ患者7例（平均年令57歳、平均罹病期間12年）を対象とした。手術時に関節組織を採取し、滑膜組織から RNA を抽出し、cDNA 作成ののち、PCR 法により TACE 遺伝子の発現を確認した。滑膜を含む骨組織について、4％ paraformaldehide を用いて固定したのち、定法に従い脱灰薄切切片を作成した。TACE および TNF-α 遺伝子の発現を in situ hybridization 法にて検討し、また連続切片をもちいて免疫組織染色を行い、TACA 遺伝子発現細胞の同定を試みた。単位視野あたりの対象細胞数により、定量化を行った。

対照として同様に関節置換術を行った変形性関節症（OA）の症例5例を用いた。

【成績】

PCR 法により RA、OA の全症例の滑膜に TACE 遺伝子の発現が確認された。組織学的評価では、RA においては軟骨下骨髄にも、滑膜にも強い細胞浸潤が認められ、軟骨および関節組織の変性、破壊が著明であった。そのような集簇した細胞群や滑膜の表層細胞に TACE 遺伝子の発現が確認された。OA の組織においては2例に滑膜の増生

を認めるものの、軟骨下骨髄における細胞浸潤は少なく、RA と比べ単核細胞数は10%以下であった。TACE の発現も少数であった。RA の組織を対象に抗 CD3および抗 CD14のモノクローナル抗体を用いて免疫染色を行った結果、染色される細胞はそれぞれ骨髄中では15%、 8 %、滑膜中では25%、18%であり、連続切片を用いた解析では TACE を発現する細胞と分布が類以していた。TNF-α遺伝子も、CD3、14に染色される細胞に発現が認められた。

【総括】

RA の病巣として滑膜が注目される中、我々は骨髄に注目し、さまざまな点から骨髄が RA の病態形成に重要な役割を果たしていることを報告してきた。今回の実験でも、滑膜のみならず、軟骨下骨髄でも T cell や monocyte/macrophage が集簇し、それらの細胞の一部が TACE を発現していることが確認された。TACE の働きにより TNF-α は膜型のみならず、遊離型として病巣局所において広範囲に作用し、RA 病態形成、骨関節破壊にたずさわっている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチ（RA）は、慢性炎症を伴う自己免疫性疾患であり、進行性の骨関節破壊により、日常生活に重大な支障を来たす症例も多い。その詳細な病態は未だ不明であるが、炎症性サイトカイン、中でも tumor necrosis factor-α（TNF-α）は RA の病態形成に重要な役割を果たしているとされている。

TNF-α は細胞膜表面において膜型の前駆体から遊離型の TNF-α へのプロセシングを受けるが、このプロセシングに関わる酵素である tumor necrosis factor-α converting enzyme（TACE）が近年報告された。

本研究では TACE のリウマチ罹患関節組織での発現を in situ hybridization 法および免疫組織化学を用いて検討し、滑膜および軟骨下骨髄において TACE がT細胞や単球、マクロファージ系細胞に発現されていることを確認した。また、TNF-α の遺伝子も同様の細胞にその発現が確認された。対照の変形性膝関節症の組織と比較すると、RA では TACE を発現する細胞数は有意に上昇していた。

本研究により、軟骨下骨髄においても滑膜と同様に TACE が TNF-α を介した RA の病態形成に関与している可能性が示唆され、RA の病態研究に対して新たな知見を加えた。また、TACE は破骨細胞分化誘導因子や macrophage colony-stimulating factor receptor 等の様々な分子のプロセシングに関わるとする報告もあり、今後 RA 病態への関与がますます注目される酵素である。

以上により、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。