



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 抗タイプIIコラーゲン抗体誘導性関節炎の発症メカニズム解析   |
| Author(s)    | 明松, 隆志  |
| Citation     | 大阪大学, 2005, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/46079">https://hdl.handle.net/11094/46079</a>   |
| 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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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           | 明 松 隆 志  |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (理学)   |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 9 6 7 4 号  |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 17 年 3 月 25 日   |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当   |
| 学 位 論 文 名     | 抗タイプⅡコラーゲン抗体誘導性関節炎の発症メカニズム解析   |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 若 林 克 三<br><br>(副査)<br>教 授 柳 田 敏 雄    教 授 村 上 富 士 夫    教 授 葛 西 道 生 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は、関節を主要病変部位とする原因不明の全身性炎症性疾患である。RA の動物モデルの一つであり抗タイプⅡコラーゲン (CII) 抗体と lipopolysaccharide (LPS) の投与により誘導する抗 CII 抗体誘導性マウス関節炎モデルは高い発症率を示す。しかし、その発症メカニズムは殆ど明らかになっていないことから、本論文では抗 CII 抗体誘導性関節炎の発症メカニズムに関する解析を実施した。まず、関節炎発症時の病理組織学的解析、遺伝子発現解析およびタンパク質発現解析を行った結果、各種炎症性サイトカインおよびケモカインの産生亢進が認められ、関節炎スコアとの相関が認められた。さらにそれら因子の発症における関与について組換えタンパク質、機能中和抗体、および遺伝子欠損マウスを用いた機能解析を行った結果、抗 CII 抗体誘導性関節炎の発症において、炎症性サイトカインである tumor necrosis factor- $\alpha$  および interleukin-1 (IL-1)  $\beta$  が重要な役割を担っていることを見出した。immunoglobulin G 受容体である Fc $\gamma$  受容体 (Fc $\gamma$  R) の関節炎発症への関与について検討したところ、マウスで存在が知られている 3 種の Fc $\gamma$  Rs のうち、Fc $\gamma$  RI および Fc $\gamma$  RIIB が発症に重要な役割を果たしており、Fc $\gamma$  RIIB の関与は少ない可能性が考えられた。また、関節炎を自然発症する IL-1receptor antagonist (IL-1ra) 欠損マウスにおける関節炎を、低用量の抗 CII 抗体と LPS が増悪させることが明らかとなった。IL-1ra 欠損マウスにおける抗 CII 抗体誘導性関節炎発症において炎症性サイトカインが重要であり、関節内細胞数やケモカイン KC の発現、および好中球除去抗体を用いての検討結果から、その発症に好中球が関与していることが示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) のモデル動物の一つである抗タイプⅡコラーゲン (CII) 抗体誘導性関節炎の発症メカニズムについて解説を行い、発症における炎症性サイトカインおよび Fc $\gamma$  受容体の関与について明らかにしたものである。

RA は、関節を主要病変部位とする原因不明の全身性炎症性疾患である。RA のモデル動物は各種存在するが、その一つである抗 CII 抗体誘導性関節炎モデルは、比較的新しい系でありその炎症メカニズムは殆ど明らかになっていない。

そこで本論文では、抗 CII 抗体誘導性関節炎の発症時における病理組織学的解析、遺伝子発現解析およびタンパク

質発現解析、さらにそれら因子の発症における関与について組換えタンパク質、機能中和抗体、および遺伝子欠損マウスを用いた機能解析を行った。その結果、抗 CII 抗体誘導性関節炎の発症においては、炎症性サイトカインである tumor necrosis factor- $\alpha$  および interleukin-1 (IL-1)  $\beta$  が重要な役割を担っていることを見出し、immunoglobulin G 受容体である Fc $\gamma$  受容体が発症に極めて重要な役割を果たしていることを示した。また、関節炎を自然発症する IL-1receptor antagonist 欠損マウスの関節炎発症率および重症度を、低用量の抗 CII 抗体と lipopolysaccharide が亢進させることを明らかにし、本関節炎発症に好中球が関与する可能性を示した。

以上のように、本論文は RA 治療薬の開発に欠かせない関節炎モデル動物の発症メカニズムを明らかにすることにより、RA の病態理解と治療薬研究における基盤整備および創薬の効率化に大きく貢献するものであり、博士（理学）の学位論文として、十分価値のあるものと認定した。