

氏名(本籍)	たなか ようこ	田中陽子(茨城県)
学位の種類	博士(医学)	
学位記番号	博甲第5818号	
学位授与年月日	平成23年3月25日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
審査研究科	人間総合科学研究科	
学位論文題目	関節リウマチにおける six-transmembrane epithelial antigen of prostate 4 (STEAP4) の役割の解明	
主査	筑波大学教授	医学博士 高橋 智
副査	筑波大学准教授	博士(医学) 楊 景 堯
副査	筑波大学講師	博士(医学) 鈴川 和 巳
副査	筑波大学講師	博士(医学) 西浦 康 正

論文の内容の要旨

(目的)

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は関節滑膜を主病変部とする炎症性疾患である。その病態メカニズムは未だ不明点が多いが、抗 TNF α 抗体の治療が病状を劇的に改善することから、TNF α が病態に大きく関与していると考えられている。RA の動物モデルとして、Glucose-6-phosphate isomerase (GPI) 誘導性関節炎が確立されているが、このモデルを用いて関節炎の発症前後で脾臓における TNF α 関連分子の遺伝子発現を調べたところ、tumor necrosis factor- α -induced adipose-related protein (TIARP) の発現が上昇していることが明らかとなった。マウス TIARP のオーソログは、ヒト six-transmembrane epithelial antigen of prostate 4 (STEAP4) に相当する。STEAP4 は、TNF α 誘導性のタンパク質であることが脂肪細胞の研究から明らかにされており、炎症に関与する分子であることが示唆されているが、関節炎における役割については報告されていなかった。そこで本論文では、STEAP4 の関節炎・関節リウマチにおける機能を解析することを目的とした。

(対象と方法)

SV40 T antigen を導入して株化した RA 滑膜由来細胞 MH7A (STEAP4 陰性) と、膝関節置換術で得られた継代滑膜細胞 (滑膜細胞、STEAP4 陽性) を実験に使用した。これらの細胞株を用いて、STEP4 の誘導機構、細胞内局在解析を行うとともに、STEP4 の発現抑制および過剰発現実験を行い、STEP4 の機能解析を実施した。また RA/変形性関節症 (osteoarthritis, OA) 滑膜組織における STEAP4 と TNF α の発現の関連性を調べた。RA、OA 滑膜組織における STEAP4 の発現を免疫染色によって解析した。さらに、末梢血の STEAP4 陽性細胞を同定するとともに、陽性細胞の一つである好中球の遊走に対する STEAP4 の影響を調べた。STEP4 の臨床的な応用として、TNF α 阻害薬治療をおこなった患者末梢血単核球から mRNA を採取し、治療前後での STEAP4 発現の比較をおこなった。

(結果)

TNF α 刺激により STEAP4 陰性細胞 MH7A に STEAP4 タンパクが誘導された。MH7A には STEAP4 プロモ-

ター領域にゲノム DNA のメチル化が観察され、メチル化阻害薬により MH7A の STEAP4 の発現は有意に増加した。滑膜細胞で siRNA により STEAP4 発現をノックダウンさせると IL-6 mRNA 発現が上昇し、STEAP4 過剰発現では IL-6・IL-8 の産生が低下した。STEAP4 過剰発現により細胞増殖が低下し、アポトーシス細胞も増加したが、それは caspase9-3 経路によって誘導されていることが判明した。RA 滑膜組織において STEAP4 と TNF α 発現に相関がみられた。RA、OA のどちらの滑膜においても CD68 陽性細胞に STEAP4 は発現しており、細胞小器官であるエンドソームやリソソームに局在していることが明らかとなった。末梢血中では主に単球と好中球に発現しており、好中球細胞株に STEAP4 を導入すると、RA 患者滑液を含む培地に遊走する細胞数が有意に低下した。TNF α 阻害薬 2 剤のうちインフリキシマブの使用患者において、STEAP4 の有意な低下がみられ、特に顕著な薬剤効果があった患者では有意に STEAP4 が低下していることが確認された。

(考察)

RA 滑膜組織においても STEAP4 と TNF α の発現に相関が観察され、脂肪細胞の報告と同様に STEAP4 が TNF α 誘導性のタンパク質であることが明らかとなった。滑膜細胞を用いた機能解析から、STEAP4 が IL-6・IL-8 の産生を制御していることが確認された。また STEAP4 の過剰発現は、MH7A のアポトーシスを誘導したことから、滑膜細胞の増殖を制御していることが示唆された。STEAP4 が末梢血で発現していることは報告されていたが、単球や好中球に発現していることが本研究により明らかとなった。STEAP4 は好中球の移動能力を制御し、関節炎を抑制している可能性が示唆された。以上の結果から、STEP4 は炎症を調節する分子であると考えられた。TNF 阻害薬 2 剤のうちインフリキシマブの使用後に STEAP4 mRNA 発現が低下し、また good responder で顕著に低下していたことから、インフリキシマブの薬効を予測できる分子として臨床的に期待できると考えられた。

(結論)

STEAP4 が TNF α 関連分子として関節リウマチの病態の制御している分子であることが示唆された。

審査の結果の要旨

本論文では、RA における STEP4 の機能解析を行い、STEAP4 が TNF α 関連分子として関節リウマチの病態制御に関与している可能性を明らかにした。また臨床的に、インフリキシマブの薬効を予測できる分子として STEP4 が利用できる可能性を示唆した。STEP4 の RA における関与を明らかにした論文として評価できる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。