

氏名（本籍）	田中 伸治		
学位の種類	博 士（ 生物科学 ）		
学位記番号	博 甲 第	7331	号
学位授与年月日	平成 27 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	生命環境科学研究科		
学位論文題目	The Role of Proinflammatory Cytokines in Joint Tissues During Development of Arthritis (関節炎進展における関節組織内炎症性サイトカインの役割)		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	千葉 智樹
副査	筑波大学准教授	理学博士	坂本 和一
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	徳永 幸彦
副査	筑波大学准教授（連携大学院）	博士（理学）	栗崎 晃

論 文 の 要 旨

関節リウマチ（Rheumatoid arthritis: RA）は慢性かつ進行性の関節炎を主体とする自己免疫疾患である。本質的な病変は増殖性滑膜炎であり、関節組織において炎症性細胞浸潤や骨・軟骨の破壊が認められる。RAの発症・進展には、自己抗体によって形成された免疫複合体による種々のサイトカイン、ケモカインおよびプロテアーゼの産生誘導が重要な役割を果たすと考えられている。特に、TNF α などの炎症性サイトカインは炎症や骨・軟骨破壊を誘導する主要な因子であり、それらを標的とした生物製剤が大きな治療成果を上げていることから、RA病態形成への寄与が広く認知されている。しかし、既存治療に対する不応答例が存在することから推察されるように、RAの病態メカニズムは複雑であり、完全には解明されていない。そこで私は、RAの主症状である関節炎の発症メカニズムを解明するため、関節炎モデルマウスの関節組織における炎症性サイトカインの挙動に着目し、解析を実施した。

関節炎モデルとして一般的に広く利用されているコラーゲン誘発関節炎（Collagen-induced arthritis: CIA）は、グラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分であるLipopolysaccharide（LPS）の投与により促進されることが知られている（LPS-CIA）。RAの発症あるいは急性増悪転化の一因には微生物感染があると考えられていることから、RAにおける関節炎とLPS-CIAには発症メカニズムの共通性があることが示唆される。そこで、LPS-CIAの詳細な病理組織学的解析に加え、関節炎発症前後の遺伝子発現およびコラーゲン抗体濃度の解析を実施することにより、LPS-CIAの発症メカニズムを解析した。LPS-CIAではRAに特徴的な病態所見を伴う重度の関節炎が短期間に誘導された。LPS-CIAの発症直前には、関節組織においてRA病態に関連する炎症性サイトカイン、ケモカインおよびプロテアーゼの遺伝子が発現亢進し、血清中において抗コラーゲン抗体濃度が上昇していた。抗コラーゲン抗体濃度の上昇はTNF α の投与によっても誘導されたことから、TNF α が炎症誘導だけでなく自己抗体産生にも関与していることが示唆された。さらに、TNF α 中和抗体の投与に

より LPS-CIA の肢腫脹が抑制されたことから、LPS-CIA の発症・進展に TNF α が関与することが示唆された。以上の結果から、LPS による CIA 促進メカニズムには、炎症性サイトカイン発現および抗コラーゲン抗体産生の急速な誘導が関与している可能性が示唆された。

次に、関節炎発症・進展における炎症性サイトカインの寄与を追究するため、主要な炎症性サイトカインの発現を統括的に制御する転写因子 NF- κ B に着目した。NF- κ B は、各種炎症性刺激に応答したシグナル伝達によって活性化した IKK β によって核内移行および活性化され、炎症性サイトカインをはじめとする標的遺伝子の転写を誘導する。従って、IKK β 阻害薬は NF- κ B の制御を介して主要な炎症性サイトカイン発現を抑制する。そこで、CIA モデルに対する有効性が確認されている IKK β 阻害薬 Compound D の薬効機序解析から関節炎発症・進展メカニズムを解析した。Compound D は IKK β 酵素活性および細胞内 NF- κ B シグナル伝達を選択的に阻害し、NF- κ B が制御する TNF α などの炎症性サイトカインの産生を濃度依存的に阻害した。また、CIA マウスの関節組織における薬物動態学的解析により、Compound D が炎症関節組織に速やかに分布し、保持されることを見出した。これらの選択的な阻害作用および組織分布から、Compound D は炎症関節組織における NF- κ B を選択的に阻害すると考えた。そこで、CIA マウスの関節組織における炎症性サイトカインの遺伝子発現に及ぼす作用を評価したところ、Compound D は炎症関節組織において NF- κ B 依存的な炎症性サイトカインである TNF α および IL-1 β の発現を有意に低下させた。さらに、CIA 発症後に Compound D を投与されたマウスは、投与後の関節炎の進展が完全に抑制された。このことから、CIA の発症・進展において炎症関節組織における NF- κ B 依存的な炎症性サイトカインが重要な役割を果たすことが示唆された。

以上の関節炎モデルの解析から、RA における関節炎の発症・増悪には、炎症性サイトカインと自己抗体の急速な誘導が関与する可能性が示唆され、特に、炎症関節組織における NF- κ B 依存的な炎症性サイトカインが重要な役割を果たすことが示唆された。

審 査 の 要 旨

本学位論文において田中氏は、関節リウマチの主症状である関節炎の発症メカニズムを解明する目的で、関節組織における炎症性サイトカインの遺伝子発現を詳細に解析し、サイトカインの中でも TNF α が関節炎の発症・進展に強く関与することを明らかにした。さらに、TNF α の中和抗体ならびにその細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤が関節炎の発症・進展を抑制することを明らかにした。これらの研究成果は、関節リウマチの複雑な病態メカニズムのさらなる解明と新たな治療薬開発に貢献するものであり高く評価される。またシグナル伝達阻害剤は他のサイトカインの作用も阻害できるため、様々な疾患への適用が期待される。

平成27年2月2日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。