

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 鈴木道雄

慢性関節リウマチ (RA) はヒトの自己免疫疾患で、様々な治療が行われているが、根本的な治療法は未だ開発されていない。申請者はRAの疾患モデル動物であるⅡ型コラーゲン (CⅡ) 誘発関節炎マウス (CIA) を用いて、骨・関節破壊の機序について病理学的に検索し、治療法研究に有用な成果を得た。

まずはじめに、CIA 関節病変の病理組織学的検索および病変部における血漿タンパク (SP)、細胞外基質 (ECM)、細胞接着分子の局在についての検索を行った。早期病変として、滑膜の重層化が観察された。滑膜、関節軟骨表面にはフィブリン、IgG、フィブロネクチンおよび von Willebrand factor の沈着が認められた。滑膜細胞周囲ではⅣ型コラーゲン (CⅣ)、ラミニンおよびフィブロネクチンが陽性であった。その後パ Nusantara が形成され、パ Nusantara 内の炎症細胞浸潤部位および関節軟骨表面でフィブロネクチンが、またマクロファージ様細胞周囲および毛細血管基底膜で CⅣ およびラミニンが陽性であった。IgG はパ Nusantara の関節腔面表層部および関節軟骨表面で陽性であった。パ Nusantara は、軟骨および軟骨下骨を破壊し、骨を侵食して骨髓内に侵入し、骨髓炎を起こした。こうした軟骨・骨の破壊部およびパ Nusantara の関節腔面表層部のマクロファージ様細胞はライソザイム強陽性で、この部位はフィブロネクチンにも強陽性を示した。また、骨破壊部には破骨細胞の増数が認められた。さらに時間が経過すると、炎症は消退し、関節は再生軟骨・骨による強直像を呈した。こうした SP、ECM および細胞接着分子の所見は、ヒト RA における所見と共通点が多く、CIA は RA のモデル動物としての有用性が高いことが示された。

次に、破骨細胞のマーカーである酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRAP) に対する酵素組織化学的検索を行った。その結果、早期病変では、滑膜増生部および骨髓で、単核の類円形あるいは紡錘形の TRAP 陽性細胞が散見され、進行病変では、それに加えて、パ Nusantara ・骨接触部でも多数の TRAP 陽性細胞が認められた。また、マクロファージマーカーである非特異エステラーゼ (NSE)、F4/80 および Mac-2 の各陽性細胞が、早期病変の滑膜増生部と骨髓および進行病変のパ Nusantara で慢性に認められた。さらに、cathepsinK (cK) は滑膜増生部およびパ Nusantara の単核類円形および紡錘形細胞の一部ならびに多核の破骨細胞様細胞で陽性であった。とくにパ Nusantara ・骨接触部では多数の cK 陽性細胞が認められた。上記の結果から、1) CIA 関節病変局所では発症の早期から破骨細胞の形成が亢進していること、2) CIA における骨・関節破壊には破骨細胞が主要な役割を果たしていることが示唆された。

さらに、CIA 関節病変局所における骨芽細胞の動態を、アルカリフォスファターゼ (ALP) に対する陽性像をマーカーとして検索したところ、パ Nusantara ・骨接触部で多数の ALP 陽性細胞が多核の破骨細胞様細胞に接して認められたが、パ Nusantara の骨から離れた部位や早期病変の滑膜増生・重層化部では ALP 陽性細胞は認められなかった。また RANKL、RANK および Osteoprotegerin の局在を免疫組織化学的

に検索したところ、これらの陽性細胞は、早期病変の滑膜増生・重層化部では少数であったが、パンヌス・骨接触部で多数認められた。上記の結果から、CIA 骨破壊病変局所では、破骨細胞系細胞とともに骨芽細胞の形成も亢進していることが示され、骨芽細胞の増生が破骨細胞系細胞の形成亢進に関与していることが考えられた。さらにRANKL/RANK 経路は破骨細胞系細胞の分化亢進に加えて、CIA 関節局所における種々の細胞の活性化に関与している可能性が考えられた。

本研究の成果によりCIA マウスを用いたRA 治療薬の薬効評価系が確立された。したがって、審査委員一同は申請者が博士（獣医学）の学位を授与されるにふさわしいと判断した。