

論文題目 慢性関節リウマチ骨破壊における破骨細胞の形成機構と
制御に関する研究

指導教官 中村耕三教授

東京大学医学系研究科

平成9年4月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 高柳 広

慢性関節リウマチ (RA) の治療の重大な課題は、骨破壊の制御である。そこで、リウマチ滑膜における骨破壊のメカニズムを検討し、新たな治療アプローチに結びつけることを目的として研究を行った。

第1章においては、滑膜細胞培養系を用いて滑膜における破骨細胞形成を証明し、この分化誘導には TNF ファミリーに属する膜タンパクである RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) を介していることを明らかにした。この結果は、滑膜組織が破骨細胞を積極的に誘導することで、RA 骨破壊において非常に重要な役割を果たすことを示唆している。

第2章では、さらに、この結果をふまえ、RA 骨破壊の effector phase で重要な役割をはたす滑膜細胞と破骨細胞をターゲットとして骨破壊を直接防止する新たな遺伝子治療をラットの実験的関節炎を用いて検討した。破骨細胞機能に不可欠であると同時に、滑膜細胞の増殖や転写亢進に重要な役割をはたす Src 型チロシンキナ

一ゼに注目し、その活性を負にコントロールするチロシンキナーゼである Csk (c-terminal Src kinase) をアデノウイルスを用いて遺伝子導入することで Src の細胞内シグナル伝達系をブロックし、関節炎性骨破壊を制御することを試みた。

第3章では、免疫系の活性化が破骨細胞分化を誘導する機構をさらに解析した。T細胞による破骨細胞分化制御機構を詳細に調べることで、T細胞が産生するインターフェロン- γ (IFN- γ) が RANK のアダプター分子である TRAF6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6) の分解促進を介して破骨細胞分化を抑制し、炎症性骨破壊に防御的效果を持つことを明らかにした。これらの結果から、RA 骨破壊は、RANKL と IFN- γ のバランスに立脚した免疫系による骨吸収制御機構の異常の結果引き起こされており、その制御が重要な治療アプローチとなることが明らかとなった。