

氏名 高柳 広

本研究は、慢性関節リウマチ（RA）における主要な症状の一つであり、治療上も大きな問題となる骨の破壊の病態を明らかにし、その治療に役立てるために、滑膜における破骨細胞の形成機構とその分化制御について詳細に検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. RA 滑膜細胞を活性化ビタミン D₃ およびマクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）存在下で2-3週間培養することにより、他のストローマ様細胞の共存なしで、破骨細胞が形成された。また、RA 滑膜線維芽細胞と末梢血単球の共存培養でも破骨細胞が形成された。滑膜線維芽細胞は、活性化ビタミン D₃ の刺激によって、破骨細胞分化因子 RANKL mRNA の発現が亢進した。この誘導能は、RANKL の阻害受容体 OPG(osteoprotegerin)により消失したことから、滑膜線維芽細胞による破骨細胞分化誘導は RANKL を介していることが明らかになった。RA 滑膜組織は、RANKL を発現して活発に破骨細胞を誘導する組織であることが示された。
2. チロシンキナーゼ Src の活性を抑制するキナーゼである Csk をアデノウイルスベクターを用いて RA 滑膜細胞に発現させると、滑膜細胞増殖率は急激に低下し、BrdU の取り込み細胞率は非感染細胞のほぼ10%以下となった。また、Csk により、滑膜細胞による IL-6 産生も強く抑制された。滑膜細胞から誘導された破骨細胞による吸収窩の形成は、Csk の発現により用量依存性に強力に抑制された。さらに、Csk ウイルスの関節内への注入により RA 動物モデルの一つであるラットアジュバント関節炎における足関節浮腫率、関節炎スコアは有意に改善し、病理組織学的にも骨破壊の抑制効果が示された。このように、Csk による c-Src シグナルの阻害は関節炎および破骨細胞性骨吸収の抑制に有効であった。RA 等の関節炎性骨破壊において、破骨細胞を標的とした治療が有効であることが示された。

3. IFN- γ 受容体欠損マウスにおいて、LPS による炎症性骨破壊は増悪し、破骨細胞形成の亢進が見られた。IFN- γ は、T 細胞性免疫反応による骨破壊において防御的に作用していることが示唆された。活性化 T 細胞は、細胞数に依存して破骨細胞分化を抑制したが、IFN- γ 受容体欠損マウスのマクロファージに対しては、活性化 T 細胞による破骨細胞分化抑制効果は見られなかった。IFN- γ は破骨細胞前駆細胞に直接作用して強力に破骨細胞分化を抑制した。IFN- γ は、RANKL による NF- κ B および JNK の活性化とともに抑制していた。これは、これらの上流に位置するシグナル分子である TRAF6 のタンパク発現量の低下に起因しており、レトロウイルスベクターによって TRAF6 を過剰発現させることによって IFN- γ による破骨細胞分化の抑制がレスキューされた。さらに、IFN- γ はユビキチン・プロテアソーム系を活性化することで、TRAF6 タンパク分解を促進していることが示され、IFN シグナルと TNF シグナルの新たなクロストークが明らかとなった。IFN- γ は、炎症性組織破壊に保護的に作用することが明かとなり、この作用の標的分子である TRAF6 を抑制することで、骨破壊抑制に選択的な効果をもつ治療法の開発が可能となることが示された。

以上、本論文は、慢性関節リウマチ骨破壊の病態を詳細に検討し、破骨細胞が形成される機構を T 細胞免疫系による骨代謝制御の異常という新たな観点で解析し、破骨細胞を標的とした治療の可能性を開いたと考えられ、リウマチ学および骨免疫学に重要な貢献をなし、学位の授与に値するものと考えられる。