

## 審査の結果の要旨

氏名 佐川 かよ

本研究はアンジオテンシンII (AT II)の抗原特異的な免疫反応に与える影響についてアンジオテンシンII受容体拮抗薬(Angiotensin receptor blocker; ARB)を用いて検討した。さらにヒトの関節リウマチの動物実験モデルとして現在最も広く用いられているコラーゲン誘発関節炎(collagen-induced arthritis: CIA)モデルを用い、ARBのin vivoに与える影響について検討し、下記の結果を得ている。

1. ARBであるオルメサルタンのTh1反応への影響について検討した。BALB/cマウスを卵白アルブミン(ovalbumin: OVA)、完全フロイントアジュバント(Complete Freund's adjuvant: CFA)で免疫し、免疫の5日前よりDAY 6まで15 mg/kg/日のオルメサルタンを連日強制経口投与した。免疫から1週間後に所属リンパ節細胞をOVAと共にin vitroで培養し、OVA特異的なリンパ球の増殖と培養上清中のサイトカインを測定したところ、OVA/CFAで免疫した系では、オルメサルタン投与群においてOVA特異的なリンパ球の増殖や培養上清中のIFN- $\gamma$ の産生が統計学的に有意に抑制された。別のARBであるカンデサルタン、テルミサルタンでもオルメサルタンと同様に投与実験を行い、OVA特異的なリンパ球の増殖や培養上清中のIFN- $\gamma$ の産生はARB投与群で抑制されていた。
2. 次にオルメサルタンのTh2反応に対する影響を検討するため、BALB/cマウスをOVAと水酸化アルミニウム(Alum)でDAY 0、DAY 10に2回免疫し、初回免疫の9日前からDAY 18に血清、脾細胞を採取するまで10mg/kg/日のオルメサルタンを隔日経口投与した。DAY 18に血清、脾細胞を採取し、脾リンパ球をOVAと共にin vitroで培養し、OVA特異的なリンパ球の増殖と培養上清中のサイトカイン産生、血清中のOVA特異的なIgG1、IgEを測定した。OVA/Alumで免疫した系では、Th1反応ほどではなかったがオルメサルタンによるOVA特異的なリンパ球の増殖は対照群と比較して抑制傾向を認めた。一方培養上清中のIL-4、IL-10、IFN- $\gamma$ の濃度はオルメサルタンの投与に関わらずELISAで検出感度以下であった。またDAY 18における血清中のOVA特異的なIgG1、IgEについてはオルメサルタン投与群と対照群とで明らかな差は認めなかった。
3. さらにこれらの反応が抗原特異的であるかどうか検討するため、DBA/1JマウスをウシII型コラーゲン(CII)とCFAで免疫し、免疫の5日前からDAY 8まで10mg/kg/日のオルメサルタンを

連日経口投与した。DAY 9 に所属リンパ節細胞を CII あるいはマイトージェン (コンカナバリン A ; Con A) と共に *in vitro* で培養し、CII 特異的なリンパ球の増殖とサイトカイン産生を調べたところ CII/CFA で免疫した系では、CII 特異的なリンパ球の増殖や培養上清中の IFN- $\gamma$  の産生はオルメサルタン投与群で統計学的に有意に抑制されていたが、Con A で刺激したものについてはオルメサルタン投与群と非投与群で、CII 特異的なリンパ球の増殖や培養上清中の IFN- $\gamma$  の産生に関して明らかな差は認めなかった。

4. ARB の *in vivo* に与える影響について検討するため、CIA モデルを用いてオルメサルタンの投与実験を行った。DBA/1J マウスに 10mg/kg/日のオルメサルタンを隔日あるいは連日経口投与し、関節炎の発症率、重症度、病理組織について検討した。CIA モデルにおいては、関節炎発症前からの投与だけでは無く、関節炎発症後からオルメサルタンを投与した場合でも平均関節炎スコア、重症関節炎の発症頻度の改善がみられ、またオルメサルタンの投与により病理組織学的にも関節局所における炎症の軽快が認められた。

以上より ARB は降圧剤として広く使用されている薬剤であるが、本研究は ARB が抗原特異的な Th1、Th2 反応を抑制し、さらに CIA モデルマウスへの投与実験において ARB の投与により重症関節炎の抑制が見られることを明らかにし、今後ヒトの関節リウマチ患者に対する ARB による治療的効果が期待される知見を示したことから、学位の授与に値するものと考えられる。