

本研究は、関節リウマチの発症において重要な役割を演じていると考えられている $\beta 1$ インテグリン下流に位置するドッキング蛋白である Cas-L/Nedd9 について、ノックアウトマウスを使用してその関節炎発症機構における病態生理学的役割について解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. Cas-L ノックアウト(KO)マウスと野生型(WT)マウスにⅡ型コラーゲンで関節炎(CIA)を誘導した結果、Cas-L KO マウスでは WT マウスと比較して、発症の遅延及び重症度の低下が観察された。さらに、Cas-L KO マウスの関節滑膜の病理学的所見では、炎症細胞浸潤の程度が低下し、WT マウスに比べて滑膜の増生・肥厚、骨破壊像が軽度であった。この結果は、Cas-L の生物学的機能として知られているリンパ球遊走能及び接着能が Cas-L KO マウスでは低下していることによって生じた可能性が考えられた。
2. Cas-L KO マウスと WT マウスの血清中抗Ⅱ型コラーゲン抗体価を比較した結果、Cas-L KO マウスでは抗Ⅱ型コラーゲン抗体価が有意に低値であり、また、Ⅱ型コラーゲン再刺激後の脾細胞の増殖反応も低下していた。また、Cas-L KO マウスでは、二次リンパ器官における T・B 細胞数・比率の異常を認めた。
3. Cas-L KO マウスと WT マウス間での骨髄細胞移植実験では、Cas-L KO マウス骨髄を致死量の放射線を照射した WT マウスへ移植した群 [KO→WT]と、WT マウス骨髄を致死量の放射線を照射した Cas-L KO マウスへ移植した群 [WT→KO]に CIA を誘導したところ、[KO→WT]では、[WT→KO]に比較して関節炎重症度の低下を認めた。この結果から、Cas-L KO マウスの関節炎重症度の低下の一因として、骨髄細胞レベルの異常が示唆された。
4. Cas-L KO マウスと WT マウスの脾臓由来 CD4 陽性 T 細胞に対し、抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体あるいは、抗 CD3 抗体と fibronectin で共刺激を行い、その細胞増殖反応を評価した。その結果、抗 CD3 抗体/fibronectin による共刺激系では、Cas-L KO マウス由来 CD4 陽性 T 細胞では、WT マウスの場合に比較して、細胞増殖反応が低値であった。このことから、Cas-L は $\beta 1$ インテグリンリガンドである fibronectin と CD3 との共刺激系のシグナル伝達系において、重要な役割を果たしていることが示唆された。一方で抗 CD3 抗体/抗 CD28 抗体での共刺激では Cas-L KO マウスにおいて、WT マウスと比較して細胞増殖反応が高値であった。その機序は不明であり、今後更なる研究の進展が期待される。

5. CIA を誘導した Cas-L KO マウスと WT マウスの血清中のサイトカイン濃度の測定を行った結果、Cas-L KO マウスでは、WT マウスに比較して、炎症性サイトカインである IFN- γ 、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-17 の低値と抑制性サイトカインである IL-4、IL-10 の高値を認めた。抗 CD3 抗体/抗 CD28 抗体および抗 CD3 抗体/fibronectin で共刺激後の培養上清中の IL-10 濃度を測定したところ、Cas-L KO 群の方で高値であった。これらの結果から、Cas-L が炎症性サイトカイン、免疫抑制性サイトカイン産生双方に影響を与えている可能性が示唆された。

以上、本研究は、Cas-L ノックアウトマウスを使用し、コラーゲン誘導関節炎発症機構の解析を行った初めての研究であり、本論文は Cas-L ノックアウトマウスにおける関節炎発症低下の原因として、細胞遊走能・接着能の低下、T・B 細胞の機能的異常、及びサイトカインバランスの異常が示唆された。本研究の成果は、関節リウマチの病態における Cas-L の役割を解明する上で重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。