

論文の内容の要旨

新規強直性脊椎炎モデルマウスの解析

(DCIR deficient mice as a novel model of ankylosing spondylitis)

丸橋 拓海

強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis; AS) は腱付着部における炎症と、骨、軟骨新生を伴う関節の強直を特徴とする血清反応陰性脊椎関節症のひとつである。炎症性の痛みや関節の強直によって患者の QOL (quality of life) を著しく低下させるが、確立された疾患モデル動物が少ないために詳細な病態形成機構の理解が進んでおらず、根治療法の開発もされていない。

DCIR (Dendritic Cell ImmunoReceptor) は C 型レクチン受容体の一種で、主に樹状細胞 (Dendritic Cell; DC) に発現している。細胞内に抑制性シグナル伝達モチーフを有していることから、DCIR は免疫応答を負に制御することで免疫系の恒常性を維持していると考えられた。そこで DCIR 欠損マウスを作製し解析を行ったところ、加齢に伴って唾液腺炎や腱付着部炎を自然発症することを見出した。これらのマウスでは抗原提示細胞である樹状細胞の過剰増殖が認められたことから、DCIR は樹状細胞の分化増殖を制御しており、この分子の異常は抗原提示細胞の過剰増殖を引き起こし、自己免疫となることが示唆

されている。

DCIR 欠損マウスはこの他に、加齢に伴って関節強直が起こることがわかっている。そこで本研究では、腱付着部炎および関節強直の発症機構について解析した。まず病理組織学的な解析によって、DCIR 欠損マウスが自然発症する腱付着部炎や骨、軟骨新生を伴う関節強直がヒトの AS に非常によく似た病態であることを特徴づけた。このことから、DCIR 欠損マウスはヒト AS の病態発症機構を分子レベル、細胞レベルで解析するために非常に有用なモデルマウスとなり得ることが示唆された。免疫学的な解析から、炎症性サイトカインである IFN- γ を産生する T 細胞が DCIR 欠損マウスのリンパ節や関節局所において増加していることが明らかになった。さらに、DCIR 欠損マウスを T 細胞と B 細胞の存在しない RAG2 欠損マウスと掛け合わせることで腱付着部炎や関節強直の発症が完全に抑制されたことから、異常活性化した T 細胞がヒト AS 様の病態発症に重要な役割を果たしていること、また腱付着部の炎症がその後の骨、軟骨新生を誘導する引き金となっていることが示唆された。今回、DCIR の欠損が DC の過剰増殖のみならず、機能異常も引き起こし、結果として DC によって支持される T 細胞の増殖や IFN- γ 産生の亢進が生じることを見出した。さらに、DCIR と各種サイトカインの二重欠損マウスの解析を行うことで、DCIR 欠損マウスが自然発症する強直を伴う付着部炎の発症は IFN- γ と TNF- α 、IL-1 に依存しており、IL-17 は必要でないことを明らかにした。IFN- γ は炎症を媒介する機能だけでなく、*in vitro* の実験系において軟骨基質産生を促す作用を持つことが示されたため、IFN- γ が腱付着部において炎症と軟骨新生の両方の病態を誘導している可能性がある。

以上の結果から、DCIR を欠損した DC によって IFN- γ 産生性 T 細胞の異常増加が誘導され、その IFN- γ が DCIR 欠損マウスに認められるヒト AS に類似した病態形成の原因となっていると考えられた。今後、DCIR 欠損マウスをモデルとして更なる解析を行うことで、AS の新規治療法の開発に繋げたい。