

論文審査の結果の要旨

氏名 丸橋 拓海

本論文は、DCIR 欠損マウスが強直性脊椎炎と呼ばれる疾患のモデルマウスとして適当であるかを検討し、さらにそのマウスモデルを用いることで強直性脊椎炎様の病態発症機構の解析を行ったものである。

強直性脊椎炎とは、血清反応陰性脊椎関節症の一種であり、その罹患率は全人口の 0.1-1% であるとされている。強直性脊椎炎は脊椎関節や末梢関節において、腱・靭帯と骨との付着部に起こる腱付着部炎、および軟骨新生・異所性石灰化を伴う関節強直という 2 つの非常に特徴的な症状を呈する。しかし、炎症性の痛みや関節強直による関節可動域の制限によって患者の QOL を著しく低下させる疾患であるにもかかわらず、未だに根治療法の開発がなされていないのが現状である。その原因のひとつとして、確立された動物モデルが少なく、病態形成機構の理解が進んでいないことが挙げられる。特に、どのような分子が腱付着部炎や関節強直の発症に関与しているのか、また、炎症と軟骨・骨新生はそれぞれ独立したメカニズムで起こる病態であるのか、など不明な点が未だに多く残されている。

そこで申請者は、C 型レクチン受容体のひとつである樹状細胞免疫受容体 DCIR を欠損したマウスに着目して解析を行っている。すでに DCIR 欠損マウスが腱付着部炎や関節強直を自然発症することが明らかとなっていることを受けて、さらに詳細な病理組織学的解析を行うことで、DCIR 欠損マウスにおける病態がヒトの強直性脊椎炎に類似していることを示した。さらに申請者は、DCIR 欠損マウスをモデルとして用いることで、強直性脊椎炎様の病態の発症機構の解明を目指した。免疫学的解析を通して、DCIR 欠損マウスのリンパ節および関節局所において IFN- γ 産生性の T 細胞が増加していること、そして DCIR 欠損樹状細胞が IFN- γ 産生性の T 細胞を誘導することを明らかにした。さらに、数種の二重欠損マウスを作製することで、DCIR 欠損マウスが生じる腱付着部炎や関節強直の病態発症には、T 細胞や B 細胞などの特定のリンパ球、および TNF- α 、IL-1、IFN- γ という炎症性サイトカインが非常に重要な役割を果たしていることを示した。加えて、IFN- γ が炎症のメディエーターとして働くだけでなく、軟骨新生を促進する作用をも有していることを突き止めた。現在臨床の場において TNF- α を標的とした治療薬が用いられているが、炎症による痛みの緩和は可能であるものの骨病変については改善されないことがわかっている。今回の申請者の研究によって、IFN- γ を標的とした治療薬が炎症および骨病変の両方に有効である可能性が示唆されており、強直性脊椎炎の病態の理解と新規治療法の開発に大きく寄与するものであると評価できる。

なお、本論文は、海部知則、矢部力朗、妹尾彬正、藤門範行、岩倉洋一郎との共同研究であるが、申請者が主体となって分析および検証を行ったもので論文提出者の寄与が十分であると判断された。したがって、審査員一同、博士（理学）の学位を授与できるものと認める。