

氏名	上野明子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 号
学位授与の日付	平成16年3月31日
学位授与の要件	医学研究科生理系神経情報学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	The production of CXCR3-agonistic chemokines by synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis (関節リウマチ患者由来の滑膜線維芽細胞によるCXCR3ケモカインの産生)
論文審査委員	教授 谷本 光音 教授 谷崎 勝朗 助教授 橋詰 博行

学位論文内容の要旨

関節リウマチ(RA)の炎症性滑膜組織はIFN- γ を産生するTh1細胞の浸潤を特徴とし、Th1細胞表面にはCXCR3とCCR5のケモカインレセプターが発現している。我々は、RA滑膜細胞とRA滑膜線維芽細胞(SFb)におけるCXCR3リガンド(CXCL9, CXCL10, CXCL11)の発現について検討した。CXCL9-11は、変形性関節症(OA)よりもRAの関節液に高濃度に存在した。RA滑膜細胞はOAに比較して多量のCXCL9-11を構成的に産生した。SFbでは、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 単独刺激により転写レベルでのCXCR3リガンドの誘導がみられた。SFbは、IFN- γ 刺激でCXCL9とCXCL10を産生し、TNF- α あるいはIL-1 β 単独刺激でCXCL10を産生したが、いずれもCXCL11は産生しなかった。IFN- γ とTNF- α の共刺激では、全てのCXCL9-11が産生された。従って、RA患者のSFbはTh1細胞由来サイトカインIFN- γ とマクロファージ由来炎症性サイトカインTNF- α の刺激により、全てのCXCR3リガンドを産生しうることが明らかになった。線維芽細胞様滑膜細胞はTh1細胞特異的ケモカインを産生することによって、RA関節におけるTh1細胞の選択的浸潤に重要な役割を果たすことが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、慢性関節リウマチ(RA)の持続性炎症の発生機序を解明する目的で、特に滑膜線維芽細胞の関与に関して詳細な解析をおこなっている。IFN- α および、TNF- α 添加により、CXCL9(MIG)、CXCL10(IP-10)、CXCL11(I-TAC)いずれのCXCR3のリガンドも、培養滑膜線維芽細胞の上清中にその産生が認められ、各種の抗体によって特異的に抑制されることから、結果としてTh1細胞の選択的な浸潤に関与していることを明らかにしている。

このことは、RAの炎症の持続に関して新たな知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。