

氏名	高杉 幸司
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 3286 号
学位授与の日付	平成18年12月31日
学位授与の要件	医学研究科病理系ウイルス学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Induction of tumour necrosis factor receptor-expressing macrophages by interleukin-10 and macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis (関節リウマチにおけるインターロイキン-10とマクロファージコロニー刺激因子による腫瘍壊死因子受容体発現マクロファージの誘導)
論文審査委員	教授 尾崎 敏文 教授 松川 昭博 助教授 大橋 俊孝

### 学位論文内容の要旨

インターロイキン(IL)-10は炎症性サイトカイン産生の阻害活性を有するが、関節リウマチ(RA)患者に対する臨床試験では明らかな臨床効果を示せなかった。今回、我々はM-CSF存在下でのIL-10のRA末梢血単球の炎症性マクロファージ(M $\phi$ )への分化機構を検討した。RA末梢血単球が発現する誘導型1型IL-10受容体サブユニット(IL-10R1)は疾患活動性に関連して増強しており、RA滑膜細胞産生因子は単球IL-10R1を誘導した。単球1型及び2型腫瘍壊死因子受容体(TNFR1/2)はIL-10により誘導され、この作用はM-CSF存在下で増強された。免疫蛍光染色法によりRA滑膜CD68+表層M $\phi$ はIL-10R1、TNFR1/2及びM-CSF受容体を強く発現していた。IL-10とM-CSFで刺激した接着性単球は、未刺激、IL-10あるいはM-CSFで単独刺激した単球に比較して dibutyryl cAMP 存在下に TNF- $\alpha$ 刺激するとより高濃度のIL-1 $\beta$ とIL-6を産生した。マイクロアレイ解析でIL-10はTNFRスーパーファミリー、ケモカイン・成長因子受容体、Toll様受容体、TNFR関連因子などM $\phi$ 機能に重要な遺伝子を活性化した。これらの結果から、RAではIL-10はM-CSF存在下で単球からTNF- $\alpha$ 反応性M $\phi$ への成熟促進により炎症過程に関与している可能性が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、関節リウマチ(RA)患者単球のTNF- $\alpha$ 反応性滑膜マクロファージへの成熟におけるIL-10の役割を明らかにするため、RA患者の末梢血単球と滑膜マクロファージのインターロイキン-10(IL-10)、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)、及び腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ )の受容体の発現と制御機構について検討している。

RA患者の末梢血単球は関節炎に関連して1型IL-10受容体(IL-10R1)とM-CSFRを強く発現し、TNFR1と2型TNF- $\alpha$ 受容体(TNFR2)の発現はIL-10とM-CSFの共刺激により効果的に増強された。M-CSFとIL-10で培養した単球はTNF- $\alpha$ に反応してIL-1 $\beta$ 、IL-6を産生した。IL-10、M-CSF、TNF- $\alpha$ に対する受容体はRA滑膜表層CD68+マクロファージにおいてより増強していた。従って、IL-10はRA関節でのTNF受容体発現を促進し、M-CSFにより誘導される炎症性マクロファージのTNF- $\alpha$ 反応性獲得に重要な役割を担っていると結論できる。これは重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

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。