

とが報告されている。今回の実験で、軟骨細胞では CD40-CD154 系を介して TNF- α , IL-6 の産生増加と MMP-3/TIMP-1 比の上昇が認められ、軟骨細胞におけるこの系によるシグナル伝達が軟骨破壊に関与することが示された。RA の滑膜中には CD154 を発現する活性化 T 細胞が多数認められることや RA の関節液中には可溶性 CD154 が増加していることなどが報告されており、RA 軟骨細胞上の構成的な CD40 の発現は、RA の病因に大きく関わっていることが示唆された。

〔結論〕

RA 軟骨細胞において、CD40-CD154 を介したシグナル伝達が関節組織の軟骨破壊に関与していることが強く示唆された。

論文審査の要旨

後藤治彦氏は著書 (Increased CD40 expression on articular chondrocytes from patients with rheumatoid arthritis: contribution to production of cytokines and matrix metalloproteinases. J Rheumatol 31: 1506-1512, 2004) において、関節リウマチ(RA)における軟骨や関節の破壊と軟骨細胞の CD40 発現の関連性について検討した。CD40 の発現は RA 軟骨細胞に認められ、IFN- γ 存在下の培養で増強された。RA 軟骨細胞は、IFN- γ 刺激下で CD154 刺激により IFN- γ 非存在下に比べて TNF- α は約 9 倍、IL-6 は約 2 倍の産生亢進が認められた。この結果は RA 軟骨細胞では、CD40-CD154 を介したシグナル伝達が関節組織の軟骨破壊に関与していることを強く示唆する。

本研究は RA の発症機序の解明において学術的価値が高いと評価できる。

6

氏名(生年月日)	高 木 香 恵
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2317 号
学位授与の日付	平成 17 年 4 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Serum nitric oxide (NO) levels in systemic sclerosis patients: correlation between NO levels and clinical features (強皮症患者における血清中一酸化窒素(NO)濃度に関する研究)
主論文公表誌	Clinical Experimental Immunology 第 134 巻 第 3 号 538-544 頁 2003 年
論文審査委員	(主査) 教授 内山 竹彦 (副査) 教授 永井 厚志, 川上 順子

論文内容の要旨

〔目的〕

強皮症(SSc)は組織の線維化と血管内皮障害を特徴とする原因不明の疾患である。SScではレイノー現象が必発であり末梢血管の過剰な収縮と拡張障害が推定されている。一酸化窒素(NO)は血管弛緩因子であり、血管収縮因子としてのエンドセリン(ET)に対し拮抗作用を持ち、NO合成酵素(nitric oxide synthase; NOS)によってその産生が調節されている。今回の研究において我々はSScの血管病変におけるNOの関与を検討した。

〔対象および方法〕

対象：限局皮膚型強皮症(limited SSc, lSSc), びまん性皮膚型強皮症(diffuse SSc, dSSc)を対象にした。罹病期間によって早期(発症後2年以内)と晩期(発症後2年以降)の2つに分類した。肺胞隔炎の活動性は高解像度CT, flow volume curve(FVC)で評価した。

方法：血清中 NO の測定は NO の最終代謝産物である nitrite 濃度を比色法で測定した。mRNA 発現の解析は RT-PCR 法で行い、免疫染色法では抗 NOS-2 抗体を用いて検討した。継続的 NO 産生量の測定は DAF-2DA 法を用いて蛍光顕微鏡下で確認した。

〔結果〕

dSSc は ISSc に比し、血清中 NO 濃度は有意に高値を示した。NO 高値を示した dSSc の中で特に高い値を示す症例の臨床像を明らかにするために、活動性肺胞隔炎群、発症早期群を比較検討した。その結果、発症早期で活動性肺胞隔炎を有している dSSc 群において血清 NO 値が高いことがわかった。SSc 線維芽細胞では構成的な NOS-2mRNA 発現を認めたが、健常人線維芽細胞では認めなかった。免疫染色で強皮症線維芽細胞で NOS-2 の発現を認めたが、健常人線維芽細胞では認めなかった。経時的 NO 産生量では L-アルギニン添加強皮症線維芽細胞は NO の発現を認めたが健常人線維芽細胞では認めなかった。

〔考察〕

SSc における血清中 NO の上昇を、病期や合併症の有無、活動性などを分類し比較することで、SSc の病態との関連性を明らかにした。dSSc における NO 上昇は、皮膚硬化範囲と関係していると考えられる。活動性肺胞隔炎群では認める NO 上昇が、非活動性群で認めていないことから、NO は SSc の合併症の進展を予測しうるマーカーとして期待される。血管弛緩因子である NO の上昇は ET 上昇に対するネガティブフィードバックと考える。また NO は組織障害性も有しており、持続的な上昇は組織障害を介して線維化に関与すると考えられる。SSc 線維芽細胞で、NO 合成を促進する NOS-2 の発現亢進を認めた。NOS-2 の発現は健常人では認めていなかったことから、血清中 NO 上昇の原因としての NOS-2 発現亢進の関与が考えられた。

〔結論〕

今回の実験で示唆された NO 産生過剰は、強皮症の微少血管病変および皮膚病変に関して、重要な働きをしている可能性が示唆された。

論文審査の要旨

高木香恵氏は論文 (Serum nitric oxide (NO) levels in systemic sclerosis patients: correlation between NO levels and clinical features. Clin Exp Immunol 134: 538-544, 2003) において限局皮膚強皮症 (limited SSc) とびまん性皮膚型強皮症 (diffuse SSc) の血管病変における nitric oxide の関与を病期や合併症の有無、活動性との関連で検討した。解析の結果、発症早期で活動性肺胞隔炎を有している diffuse SSc 群において血清 NO 値が高いことが明らかになった。NO は SSc の合併症の進展を予測しうるマーカーとして期待されると思われる。

本論文は強皮症の研究分野で学術的価値が高い論文と認める。