

論文の内容の要旨

氏名：山 田 賢 鎬

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名： **Fc γ Receptor I** および **Fc γ Receptor II** を介した凝集 **IgG** による関節リウマチ患者
ならびに変形性関節症患者由来ヒト滑膜マスト細胞の活性化

背景：近年、ヒト滑膜マスト細胞が関節リウマチ（**rheumatoid arthritis; RA**）の病態形成に関与していることが明らかになってきた。マスト細胞の活性化の経路として、**RA** 患者に認められる **IgG** クラスの自己抗体および滑膜に沈着する免疫複合体が、**IgG** 受容体を介して滑膜マスト細胞を活性化させる経路が考えられる。しかし、ヒト滑膜マスト細胞における **IgG** 受容体の発現は不明である。

目的：**RA** 患者および疾患コントロール群としての変形性関節症（**Osteoarthritis; OA**）患者の滑膜組織よりマスト細胞を分離し、受容体の発現および機能を比較する。また、ヒト培養滑膜マスト細胞を樹立し、分離直後の滑膜マスト細胞のフェノタイプと機能を比較する。さらに、免疫複合体により滑膜マスト細胞が活性化されるかどうか、活性化されるとしたら責任受容体は何かを検討する。

方法：分離したヒト滑膜マスト細胞におけるタンパク質発現はフローサイトメトリーで解析した。そして、**Stem cell factor (SCF)** および **Interleukin (IL) -6** が含有された **methylcellulose medium** を用いて培養した。脱顆粒反応、**プロスタグランジン D₂ (prostaglandin D₂; PGD₂)**、**IL-8** および **tumor necrosis factor- α (TNF- α)** 産生は **enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)** で測定した。さらに、滑膜マスト細胞が免疫複合体で活性化されるかどうか調べるために、凝集 **IgG** を用いて刺激した後の脱顆粒および **TNF- α** 産生を **ELISA** を用いて測定した。**Fc γ RI** と **Fc γ RII** の中和抗体を用いて、凝集 **IgG** によるマスト細胞の活性化の抑制を検討した。

結果：**RA** 患者および **OA** 患者において、関節滑膜から分離直後のマスト細胞表面に **Fc ϵ RI**、**Kit**、**Fc γ RI** および **Fc γ RII** の発現を認めた。どちらの患者においても **Fc ϵ RI** および **Fc γ RI** の架橋による脱顆粒反応を確認した。そして、分離したマスト細胞の培養に成功し、培養期間に応じて、純度および細胞数の上昇を認めた。培養 10 週後の培養マスト細胞においても **Kit**、**Fc ϵ RI**、**Fc γ RI**、**Fc γ RII** の発現を認めた。培養滑膜マスト細胞において、**Fc ϵ RI** および **Fc γ RI** の架橋により脱顆粒反応、**PGD₂**、**IL-8** および **TNF- α** 産生を認めた。さらに、凝集 **IgG** の刺激によって脱顆粒反応および **TNF- α** 産生を認めた。抗 **Fc γ RI** 中和抗体および抗 **Fc γ RII** 中和抗体を添加すると有意にヒスタミンの遊離が抑制された。

結論：**OA** 患者由来の滑膜マスト細胞と **RA** 患者由来の滑膜マスト細胞との間に、**Fc** 受容体の発現および機能における差は認められなかった。滑膜組織から培養滑膜マスト細胞の樹立に成功した。培養滑膜マスト細胞は、分離直後の滑膜マスト細胞と同様に **Fc γ RI** および **Fc γ RII** を恒常的に発現していた。**Fc γ RI** および **Fc γ RII** は、凝集 **IgG** 刺激による滑膜マスト細胞での **TNF- α** 産生において、責任受容体であった。免疫複合体は **Fc γ RI** および **Fc γ RII** を介して滑膜マスト細胞を活性化させることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

氏名：山 田 賢 鎬

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Fc γ Receptor I および Fc γ Receptor II を介した凝集 IgG による関節リウマチ患者
ならびに変形性関節症患者由来ヒト滑膜マスト細胞の活性化

審査委員：（主査） 教授 武 井 正 美

（副査） 教授 橋 本 修 教授 山 本 樹 生

教授 早 川 智

関節リウマチ（RA）は滑膜の炎症性増殖性疾患であり、炎症を惹起すると考えられるヒト滑膜マスト細胞活性化に免疫複合体や IgG 自己抗体による IgG-Fc 受容体(Fc γ R)の関与は詳細には検討されていなかった。

この研究では RA、変形性関節症(OA)の関節滑膜からマスト細胞を分離、さらには培養細胞を樹立し、その特徴を解析し、免疫複合体による活性化の検討から RA の滑膜マスト細胞による滑膜炎の発症の機序を解析した研究である。

両疾患滑膜より得られたマスト細胞には IgE-Fc 受容体(Fc ϵ R)I、Kit、Fc γ RI、Fc γ RII が発現し、Fc γ III は発現していなかった。培養滑膜マスト細胞は Fc ϵ RI および Fc γ RI の抗体による架橋で脱顆粒、プロスタグランジン（PG）D₂、IL-8 や腫瘍壊死因子(TNF) α を産生し、凝集 IgG(免疫複合体)により Fc γ RI および Fc γ RII を介してヒスタミンをリリースした。Fc γ R を介する凝集 IgG(免疫複合体)刺激による滑膜マスト細胞の活性化は Fc γ RI と II が責任受容体であり、RA と OA 両者において差を認めなかった。

これらの結果から滑膜マスト細胞が Fc γ RI を介して、RA で主要な治療ターゲットになっている TNF α の産生をしており、凝集 IgG(免疫複合体)は Fc γ RI と II を介して滑膜マスト細胞の活性化を起こし、RA の滑膜炎の発症に寄与している可能性を初めて示唆した。

この研究の一部はアメリカリウマチ学会誌(Arthritis and Rheumatism)に掲載済みである。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成 年 月 日