

論文の内容の要旨

氏名：柳 澤 正 彦

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：免疫複合体刺激による培養ヒト滑膜マスト細胞からの TNF- α と IL-8 の産生に対する IL-33 の影響に関する検討

背景：関節リウマチ rheumatoid arthritis (RA) は関節破壊を伴う自己免疫疾患である。RA の病態として Th1 および Th17 細胞が Interleukin (IL)-17 を介してマクロファージや滑膜線維芽細胞を活性化し、腫瘍壊死因子 tumor necrosis factor (TNF) - α を始めとする炎症性メディエーターを分泌し、軟骨を傷害すると考えられている。また、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 受容体を介してマクロファージを活性化させ、TNF- α を産生させる機序も考えられている。Lee らは RA 患者および変形性関節症 Osteoarthritis (OA) 患者の関節滑膜よりヒト培養滑膜マスト細胞を分離および培養に成功し、凝集 IgG (免疫複合体刺激の代替として使用) が Fc γ RI と Fc γ RII を介して培養滑膜マスト細胞を活性化し多量の TNF- α を産生することを報告した。すなわち、マスト細胞も RA において TNF- α 産生細胞の 1 つであることを示した。K/BxN 血清で誘導した関節炎が IL-33 投与で増悪することや、IL-33 の受容体である ST2 ノックアウトマウスでコラーゲン誘発関節炎が改善することより IL-33 の RA への関与が示唆されている。また、RA 患者では、関節液中の IL-33 が OA 患者と比較して有意に上昇していることが報告されている。さらに、IL-33 はヒト臍帯血由来培養マスト細胞から IL-13 と IL-8 を産生させ、マウスマスト細胞においては Fc ϵ RI の架橋刺激によるサイトカイン産生を増強させることが報告されている。しかし、滑膜マスト細胞において IL-33 が TNF- α を産生させるか、さらに凝集 IgG 刺激による TNF- α 産生を増強させるかは不明である。したがって免疫複合体と IL-33 の共存下における滑膜マスト細胞からの TNF- α 産生を検討することは意義がある。

目的：ヒト培養滑膜マスト細胞における IL-33 の受容体 ST2 の発現の検討と、IL-33 単独刺激による滑膜マスト細胞の活性化の検討及び免疫複合体刺激による滑膜マスト細胞活性化における IL-33 の影響を検討した。

方法：RA 患者の関節滑膜より凍結標本を作製し、マスト細胞における IL-33 の受容体である ST2 発現を免疫組織染色法で確認した。

分離したヒト滑膜マスト細胞は stem cell factor (SCF) および IL-6 を含有されたメチルセルロース培地 (methylcellulose medium) を用いて培養した。そして、培養滑膜マスト細胞上の Fc ϵ RI および ST2 発現はフローサイトメトリーを用いて確認した。免疫複合体と IL-33 共刺激後の脱顆粒反応、IL-8 および TNF- α 産生は酵素結合免疫吸着法 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) を用いて測定した。

結果：RA 患者および OA 患者由来の培養滑膜マスト細胞はその表面に ST2 を発現していた。また、滑膜組織においてもマスト細胞が ST2 を発現していた。IL-33 の刺激によって滑膜マスト細胞から IL-8 と TNF- α が産生された。免疫複合体刺激による培養滑膜マスト細胞からの脱顆粒反応において、IL-33 は何ら影響を及ぼさなかった。しかし、IL-8 および TNF- α 産生においては免疫複合体単独刺激と比較して、IL-33 を添加することにより IL-8 および TNF- α の産生が相乗的に増加した。

結論：免疫複合体と IL-33 の共刺激により培養ヒト滑膜マスト細胞は活性化され、多量な TNF- α を局所に産生することから、関節リウマチの病態形成や症状の増悪に関与することが示唆された。