

## 論文審査の結果の要旨

氏名：長 澤 洋 介

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Epstein-Barr Virus 感染による NOD/Shi-*scid IL-2rg<sup>null</sup>* びらん性関節炎マウスモデルにおける  
ヒト破骨細胞の検討

審査委員：（主 査） 教授 早 川 智

（副 査） 教授 増 田 英 樹 教授 長 岡 正 宏

教授 山 本 樹 生

関節リウマチの発症に Epstein-Barr virus (EBV) などのウイルス感染が関与する可能性が指摘されている。申請者長澤洋介氏はヒト免疫化 NOD/Shi-*scid IL-2rg<sup>null</sup>* マウス（以下 hNOG マウス）に EBV を感染させて膝関節にびらん性関節炎を発症する系を開発し、その機序と 3D-CT による三次元構造解析、骨びらん部局所に存在する破骨細胞の同定と抗 interleukin-6 (IL-6) 受容体抗体の治療効果を検討した。その結果、EBV 感染 hNOG マウスの膝関節組織切片に破骨細胞のマーカーである tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 陽性およびヒト cathepsin K 陽性の破骨細胞が集積しこれによる骨破壊を認めた。また、骨びらの程度が強いマウスにおいて大腿骨遠位部海綿骨の骨量低下が認められた。しかし、ヒトにおいて臨床的に有効性の高い抗 IL-6 受容体抗体は膝関節の骨びらんを抑制しなかった。

本発表に対しこの系で EBV による B 細胞系の異常、特に自己抗体の産生は見られないのか。RA の初期病変には抗 TNF $\alpha$  抗体の投与が一般的だがなぜ IL-6 レセプター抗体を使用したのか。という質問がなされ、確認した限りでは自己抗体産生誘導は見られず、破骨細胞の活性化が本モデルの骨びらん形成の主体となること、抗 TNF $\alpha$  抗体は感染脆弱性を誘発することからウイルス感染によるこの実験系では不適切であるという説明がなされた。これに対し破骨細胞の由来と活性化機序、ヒトの関節リウマチと本モデルとの異同等が今後の研究課題として指摘された。

さらに、非破壊的検査である 3D-CT による経時的变化の観察などが病態解析に有用であるという指摘がなされた。

寛容の破綻による自己免疫疾患の発症機序の解明は臨床免疫学の中心的課題である。しかし、基礎免疫学の領域で用いられる様々な自己免疫マウスモデルは必ずしもヒトの病態を反映せず、現代免疫学はマウス免疫学という批判を受けてきた。長澤氏はヒト化マウスにより霊長類のみに感受性のある EBV の関節炎への関与を初めて証明した。EBV は多くのヒトが思春期までに感染するのに自己免疫疾患を発症するのはその一部である。EBV が Homo 属を宿主とするようになってから数十万年たっているにもかかわらず、古人骨で関節リウマチがみられるようになったのは過去数百年であることなど謎が多い。本研究はこれらの問題を *in vivo* で解析可能とする独自性の高いものである。

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る。

以 上

平成 28 年 2 月 17 日