

## 論文の内容の要旨

氏名：菅 順一郎

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：関節リウマチと変形性関節症のヒト滑膜マスト細胞における IL-17A の発現

背景：Interleukin (IL)-17A は、関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) の病態において、滑膜線維芽細胞やマクロファージを活性化し、炎症を惹起する。また IL-17A は骨芽細胞に作用し receptor activator for NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) の発現を誘導し、その RANKL は破骨細胞の分化を亢進させ過剰な骨破壊をもたらす。IL-17A の主な産生細胞は、Th17 細胞であるが、RA や変形性関節症 (osteoarthritis; OA) 患者の滑膜組織マスト細胞も、IL-17A を発現していると報告されている。しかし、滑膜マスト細胞の IL-17A の発現頻度は報告により様々であり、詳細は不明である。

目的：OA および RA 患者の滑膜組織マスト細胞における IL-17A の発現頻度について検討することと各種刺激によって滑膜マスト細胞から IL-17A が産生されるかどうかについて検討することを目的とした。

方法：RA および OA 患者の人工膝関節置換術によって得られた滑膜組織を、免疫組織化学染色を行い共焦点顕微鏡で観察し陽性細胞数を数えた。RA および OA 患者の滑膜組織から培養マスト細胞を樹立し、各種刺激後の滑膜培養マスト細胞における IL-17A の mRNA の発現と IL-17A の産生をそれぞれ定量的 reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) と enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で解析した。

結果：全マスト細胞数中の IL-17A 陽性マスト細胞数頻度、全 IL-17A 陽性細胞数中の IL-17A 陽性マスト細胞数頻度は、RA と OA 患者の滑膜において有意差を認めなかった。培養滑膜マスト細胞は、恒常的に少量の IL-17A を分泌していたが、IgE もしくは IgG 依存性刺激、IL-33、tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、complement component 5a (C5a)、lipopolysaccharide (LPS) および IL-23 + IL-1 $\beta$  の刺激によって IL-17A 産生の増加はみられなかった。

結論：滑膜マスト細胞は RA における IL-17A の主な産生細胞ではないと考えられた。