

論文の内容の要旨

氏名：佐野 有 隆

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：関節リウマチ(RA: Rheumatoid Arthritis)と変形性膝関節症(OA: Osteoarthritis)患者の関節滑液中の炎症性、および抗炎症性脂質メディエーターの解析

背景： 関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis; RA)患者の関節滑液中では prostaglandin(PG)D₂、PGE₂、PGF_{2α}、6-keto-PGF_{1α}、thromboxaneB₂、Leukotriene(LT)B₄などの炎症性脂質メディエーターが検出されることが報告されており、RAの病態の増悪に関与していると考えられている。一方、液体クロマトグラフィータンデム質量分析/質量分析 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry/mass spectrometry; LC-MS/MS)を用いて、RA患者の関節滑液中で、Maresin 1、Lipoxin (LX)A₄、および Resolvin D5などの抗炎症性/炎症収束作用を有する specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs)が検出されたとの報告があるが、重症 RA と重症変形性膝関節症(Osteoarthritis; OA)患者の関節滑液中の脂質メディエーターを網羅的に比較解析した研究はない。

目的：本研究では、重症 RA 患者の滑膜における脂質メディエーターの量的および質的变化を測定し、脂質メディエーターの RA の病態への関与を明らかにすることが目的である。

方法：人工膝関節全置換手術を受けた 18 名の RA 患者と 26 名の OA 患者から関節滑液を手術中に採取した。これらの患者からの関節滑液中の脂質メディエーターのプロファイリングを、LC-MS/MS を用いて測定した。測定した脂質メディエーターのピーク面積の平均値 (Area Under The Curve; AUC)を用いて、RA と OA の脂質メディエーターの比率を算出した。また、代表的な脂質メディエーターは、各脂質メディエーターの標準品で得られた検量曲線を作成し、定量化した。

結果：今回調べた 150 の酸化脂肪酸のうち、119 の酸化脂肪酸が患者の関節滑液中に AUC のレベルで実質的に検出された。アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸由来の多くの脂質メディエーターは、OA患者の関節滑液よりも RA患者の関節滑液で有意に高かった。そのうち、LTB₄などの炎症誘発性脂質メディエーターの濃度だけでなく、LXA₄、LXB₄、Protectin D 1などの SPMs と呼ばれる脂質メディエーターの濃度も、OA患者からよりも RA患者から得られた関節滑液で有意に高値であった。代表的な脂質を検量したところ、炎症誘発性脂質メディエーターに加え、SPM と呼ばれる脂質メディエーターも、OA患者の関節滑液よりも RA患者の関節滑液で有意に高かった。脂質メディエーターの炎症性経路と炎症収束経路の両方の活性化は、重症の RA 患者の関節滑液における脂質メディエーターの特徴であると考えられた。

結論：本研究では、新たに重症 RA 患者の関節滑液中の脂質メディエーターのプロファイルを明らかにした。