

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 感染生体防御学教育研究分野 氏名 吉村 小百合
指導教授氏名	中根 明夫
論文審査担当者	主 査 石橋 恭之 副 査 今泉 忠淳 副 査 澤村 大輔
(論文題目) <b>Attenuation of collagen-induced arthritis in mice by salmon proteoglycan</b> (サケ・プロテオグリカンによるコラーゲン誘導関節炎の抑制)	
(論文審査の要旨) <p>本研究の目的は、関節リウマチ(RA)モデルマウスを用いてサケ鼻軟骨プロテオグリカンフラクシオン(PGF)の関節炎抑制効果とそのメカニズムを解析することである。</p> <p>DBA/1J マウスをⅡ型コラーゲン(CⅡ)と完全フロインドアジュバントで皮下免疫し RA モデルマウス(コラーゲン誘導関節炎: CIA)を作製した。CⅡ免疫マウスにリン酸緩衝生理食塩水(PBS)に溶解した PGF 2mg を連日経口投与し(投与群)、比較として PBS のみを連日経口投与した(対照群)。投与後、臨床症状をスコアにより評価した。また HE 染色による組織学的評価、好中球及びマクロファージ(Mφ)に対する免疫染色、破骨細胞に対する TRAP 染色を行った。RT-PCR を用いて炎症性サイトカイン IFN-γ、IL-6、IL-1β、IL-17A 及びケモカイン CCL2、CXCL1、CXCL2 の発現を比較した。免疫応答による炎症性サイトカイン産生量を調べるためマウス脾細胞を CⅡで再刺激し、上清中 IFN-γ、IL-17A を ELISA 法で定量した。血清中の CⅡ 特異 IgG1 及び IgG2a 抗体は、ELISA 法により測定した。</p> <p>投与群では臨床症状は緩和し、45 日目以降に二群間に有意差を認めた。投与群では HE 染色で滑膜の炎症は悪化せず、対照群で悪化が観察された。投与群では組織内への好中球、Mφ の浸潤が低下し、骨組織での破骨細胞蓄積が抑制された。投与群では IL-6、IL-1β、IL-17A、CCL2、CXCL1、2 の mRNA 発現が低値を示した。再刺激後の炎症性サイトカイン産生量は、投与群が IFN-γ及び IL-17A で低値を示し、CⅡ 特異的抗体の産生量に差はみられなかった。</p> <p>CIA において単球の遊走は CCL2 が担い、Mφからの CXCL1 及び 2 は好中球の走化性因子であることが報告されている。滑膜炎中の TH17 細胞や Mφは炎症性サイトカインを介して破骨細胞を活性化し、さらに IL-17A は関節内 Mφを活性化し、それにより産生される IL-1βや IL-6 が破骨細胞形成を誘導する。以上から、PGF はケモカイン及び炎症性サイトカインを抑制することにより炎症性細胞浸潤を抑制し、CIA 発症と進行を緩和することが示唆された。一方、PGF の効果は抗体非依存性であった。</p> <p>本研究は、PGF の経口摂取が RA 関節炎に対して有効性を示す可能性を示した意義のある研究である。さらに、下記の学術雑誌に本論文はすでに受理されている。以上から、本研究は学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Biomed Research International