

氏 名 近藤 正宏
学位の種類 博士（医学）
学位記番号 乙第270号
学位授与年月日 平成21年3月5日
審査委員 主査 教授 川内 秀之
副査 教授 石倉 浩人
副査 教授 中村 守彦

論文審査の結果の要旨

皮膚筋炎や多発性筋炎などの炎症性筋疾患の病変部位では、種々の免疫担当細胞の浸潤や炎症性サイトカインの産生が認められることが知られている。申請者らの研究グループでは、炎症性筋疾患の病変部位の筋細胞にFasが発現しており、浸潤したCD4陽性T細胞にはFas ligand(FasL)の発現が見られることを明らかにし、炎症性筋疾患の病態にFasとFasLの相互作用が関与している可能性を既に報告している。一方、近年の免疫学の発展に伴って、interleukin-17 (IL-17)を産生するヘルパーT細胞(Th17)やこれらの細胞の維持に必要なinterleukin-23(IL-23)が、自己免疫疾患や炎症性疾患の病態形成において中心的な役割を担っていることが明らかとなった。申請者は、炎症性筋疾患の病態形成におけるTh17やIL-23の役割について検討するため、培養筋細胞を用いた*in vitro*の実験系を確立し、Fasを介した筋細胞のアポトーシスにおける炎症性サイトカインの意義について詳細な免疫学的検討を行い、下記の結果を得た。

- 1) Interferon- γ 、tumor-necrosis factor(TNF)- α 、IL-1 β などの炎症性サイトカインの存在下で培養した筋細胞では、細胞表面のFasの発現や細胞内caspase 3やcaspase 8の発現が増加するとともに、抗Fas抗体により誘導されるアポトーシスに対する感受性が増強した。
- 2) FasLを発現した活性化CD4陽性T細胞との共培養により誘導される筋細胞のアポトーシスは、抗FasL抗体の添加により阻害された。
- 3) Fasを発現した樹状細胞を抗Fas抗体や活性化CD4陽性T細胞と共培養すると、樹状細胞において、IL-23やTNF- α 、IL-1 β 、IL-6などの炎症性サイトカインに特異的なmessenger RNAレベルでの遺伝子発現が誘導あるいは増強された。
- 4) 皮膚筋炎や多発性筋炎の患者から得られた病変組織の多くで、IL-17とIL-23に特異的なmessenger RNAレベルでの遺伝子発現が認められた。

以上の結果より、申請者は新知見として、炎症性筋疾患の病態において、炎症性サイトカインが筋細胞のFasの発現を増強し筋細胞のアポトーシスの感受性を高めること、さらには病変部位に浸潤した樹状細胞とCD4陽性T細胞とのFas/FasLを介した相互作用により炎症局所でのIL-23や炎症性サイトカインの産生がさらに増強されていることを、明らかにした。本研究は炎症性筋疾患の病態形成にTh17細胞が関与していることを初めて明らかにした点で高く評価される。