

論文内容要旨

論文題目

Localization and the role of myeloid dendritic cells and plasmacytoid dendritic cells in rheumatoid arthritis; with the localization of indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing plasmacytoid dendritic cells

関節リウマチにおける myeloid dendritic cells と plasmacytoid dendritic cells の局在とその役割; indoleamine 2,3-dioxygenase 陽性 plasmacytoid dendritic cells の局在とともに

責任講座： 整形外科学 講座

氏名： 高窪 祐弥

【はじめに】関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は、原因不明の免疫異常を基礎とする全身性炎症疾患のひとつであり、多関節痛とそれに伴う関節破壊により不可逆的な障害を引き起こす。RA の病因として、なんらかの自己抗原が抗原提示細胞により自己反応性 T 細胞に提示され、慢性炎症を引き起こしていると考えられている。生体内の主な抗原提示細胞である樹状細胞 (dendritic cells; DCs) は、おもに二つのサブセット、myeloid DCs (mDCs) と plasmacytoid DCs (pDCs) からなっている。DCs は、通常の免疫反応 (immunity) だけでなくさまざまな制御シグナルを伝達し、免疫寛容 (tolerance) や免疫不応答 (anergy) を誘導していることが明らかになってきた。そして、免疫寛容や免疫不応答は主に分化途中の未熟型 DCs によって誘導され、なかでも pDCs 内の indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) による末梢性免疫寛容の誘導が注目されている。本研究では、RA における mDCs と pDCs の比率、未熟型と成熟型 mDCs の比率、IDO 陽性細胞を含むそれぞれの組織学的局在と臨床病理学的分類との関係を検討した。

【材料と方法】組織学的検討のため、30 例の RA 患者と対照として 7 例の変形性関節症 (osteoarthritis; OA) 患者の滑膜組織標本を用いた。滑膜組織を Non infiltration area, lining layer, perivenule area, small lymphoid aggregation area, large lymphoid aggregation area の 5 つの部位に分け、臨床病理学的分類として Harris のステージ分類、炎症性評価として Krenn のグレード分類を用いそれぞれ評価した。また、関節穿刺または人工膝関節置換術時に採取した RA 患者の 7 滑液、3 滑膜組織、OA 患者の 4 滑液、4 滑膜組織から、magnetic cell sorting により DCs を分離し、FACS、免疫蛍光染色、免疫組織化学染色を用い解析した。

【結果】RA 滑膜組織において DCs は、perivenule area, small and large lymphoid aggregation area に多く存在していた。RA 滑液、滑膜組織ともに mDCs 優位であり、その細胞数はステージ、グレードの上昇とともに増加していた。RA 滑液から分離した pDCs は IDO 強陽性を示し、滑膜組織においても pDCs 細胞は IDO 陽性細胞と一致していると判断された。

【考察とまとめ】RA の炎症は、成熟型 mDCs が主体となって働いていると考えられた。IDO 陽性 pDCs 数はステージ、グレードの上昇に相関せず、免疫寛容の作用は限定的と考えられた。今後、IDO の産生を促す可能性がある CTLA 4-Ig などの新しい生物学的製剤の導入によって RA における免疫バランスをより免疫寛容に誘導することが、RA の新しい治療戦略のひとつとなると考えられた。

平成18年1月31日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：高窪 祐弥

論文題目

Localization and the role of myeloid dendritic cells and plasmacytoid dendritic cells in rheumatoid arthritis; with the localization of indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing plasmacytoid dendritic cells

関節リウマチにおける myeloid dendritic cells と plasmacytoid dendritic cells の局在とその役割; indoleamine 2,3-dioxygenase 陽性 plasmacytoid dendritic cells の局在とともに

審査委員：主審査委員
副審査委員
副審査委員

近藤 英夫
山口 匠
本郷 誠治



審査終了日：平成18年1月20日

論文審査結果要旨

関節リウマチ患者の関節液より樹枝状細胞 (DC) である plasmacytoid DC (pDC) と myeloid DC (mDC) を分離し、FACS 解析にてそれらの存在位置と密集状態を確認した。pDC は perivenule infiltration, small lymphoid aggregation, large aggregation の各々に局在し、特に T 細胞の免疫学的寛容を誘導することに関係するという indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) を保持していることを確認した。mDC はリウマチのステージとグレードに比例して large lymphoid aggregation に多く認められた。そして、関節リウマチにおける免疫バランスをより免疫寛容に誘導することが新しい一つの治療戦略になることが期待されると考察している。

審査の結果、まず、提出された論文の形式が混乱しており、著者の仮説をもっと鮮明にすべきである。しかし、新事実が充分確認され、著者の知識も豊富であり、審査会は本研究が博士 (医学) に充分値するものと判定した。