

# 論文内容要旨

論文題目

関節リウマチ滑膜における HO-1 発現細胞の検討

責任講座： 病理診断学講座  
氏名： 梁 秀蘭

【内容要旨】 (1,200 字以内)

【背景と目的】 Heme oxygenase-1 (HO-1) は遊離ヘムに対する蛋白分解酵素で、種々のストレス下で発現が誘導される。HO-1 分解産物が TNF などの前炎症性サイトカイン産生を減少させ、IL-10 などの抗炎症性サイトカインの産生を亢進させるなどの機序で、抗炎症作用に働く。関節リウマチ (RA) の滑膜では HO-1 の発現が増加するが、HO-1 発現細胞の詳細についてはまだ不明である。本研究の目的は、HO-1 発現細胞が RA の病態形成において果たす役割を明らかにすることである。

【材料および方法】 RA 50 例、対照として変形性関節症 (OA) の膝関節の滑膜組織 13 例を用いた。免疫組織学的に、滑膜表層における HO-1 陽性細胞出現率や形態学的特徴を検討した。また、蛍光二重染色で、HO-1 陽性細胞におけるマクロファージマーカーなどの共発現について検討した。In situ PLA 法を用いて抗原提示能を検討した。さらに、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) で、HO-1 mRNA の発現を検討した。

【結果】 滑膜表層における HO-1 陽性細胞の出現率は、OA に比べ RA で有意に多かった。その出現率は滑膜炎の程度が高いほど有意に高く、表層多層化の程度とも相関していた。蛍光二重染色では、HO-1 とマクロファージマーカーである CD68、iNOS、CD163、CD206 のそれぞれを共発現する細胞が確認できた。In situ PLA 法では、RA 滑膜表層で HO-1 陽性細胞のうち約半数で IgG-Fc/HLA-DRα 複合体を共発現していた。また、RA では滑膜表層に対して垂直に配列する HO-1 陽性細胞 (Perpendiculocyte) の数は、滑膜多層化と相関していた。RT-PCR 法では、RA および OA 共に HO-1 の mRNA が確認できた。

【結論】RA 滑膜表層における HO-1 陽性細胞の出現率は、滑膜の炎症程度および滑膜表層多層化の程度と正の相関を認めた。HO-1 陽性細胞の中には、抗原提示し得る細胞が存在していた。Perpendiculocyte の出現率も、滑膜表層多層化の程度と正の相関を認めた。これらのことは、滑膜表層における HO-1 陽性細胞の出現率が局所の炎症程度を推測するマーカーとなり得る可能性を示唆している。また、RA と炎症反応が目立つ OA の鑑別診断に難渋する場合、Perpendiculocyte の存在が RA の診断を支持する一つの材料になり得る。また、HO-1 陽性細胞の中には自己抗体産生に関わると考えられる抗原を提示している細胞が存在していることから、この抗原提示に関わる因子を検討することにより、抗体産生を抑制するなどの新たな治療につながる可能性がある。

平成 28 年 1 月 6 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：梁 秀蘭

論文題目：関節リウマチ滑膜における HO-1 発現細胞の検討

審査委員：主審査委員

浅尾 裕信



副審査委員

飯野 光喜



副審査委員

山川 光徳



審査終了日：平成 28 年 1 月 6 日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

マクロファージや単球に発現誘導される heme oxygenase-1 (HO-1) は遊離ヘムを分解するが、その分解産物は炎症を抑制する方向に作用すると考えられている。関節リウマチ (RA) の滑膜では HO-1 発現細胞が増加しているが、その細胞が RA の病態形成に果たす役割は不明である。そこで申請者は、RA 患者滑膜における HO-1 陽性細胞について以下のように詳細に解析した。

切除滑膜での HO-1 陽性細胞を免疫組織染色法にて検出した結果、変形性膝関節症 (OA) と比較して、有意に陽性細胞の出現率が高く、RA 患者の滑膜炎スコアとも正の相関が認められた。HO-1 陽性細胞を各種細胞マーカーとの蛍光 2 重染色法にて調べた結果、HO-1 陽性細胞は M1 あるいは M2 マクロファージのマーカーが陽性になること、樹状細胞マーカーは陰性であることが判明した。また、CD80 や CD86 といった共刺激分子も陽性であり、活性化マクロファージであることがわかった。次に、近年リウマチ因子 (RF) の産生メカニズムとして注目されている、変性 IgG の HLA-DR 上への発現を *In situ* PLA 法で解析したところ、変性 IgG/HLA-DR 複合体陽性細胞が RA 滑膜細胞に検出され、その 50% くらいが HO-1 陽性であった。さらに HO-1 陽性細胞の形態を詳細に観察したところ、重層した滑膜表層細胞の中に、表層に対して垂直に配列する細長い細胞を見出した。申請者はこの細胞を Perpendiculocyte と定義付け、この細胞が OA に比べて RA で有意に多く存在すること、そして滑膜表層の多層化と正の相関があることを確認した。

以上の結果から、RA 滑膜における HO-1 陽性細胞は炎症の程度や滑膜表層の多層化と正の相関があり、RA の新たなマーカーとなるのではないかと考察している。HO-1 陽性細胞は抗炎症作用をもたらすと考えられてきたが、HO-1 陽性細胞が変性 IgG を抗原提示することにより RF 産生に関与する可能性が初めて示された。今後のさらなる検討が必要であるが、HO-1 陽性細胞を標的とした新たな治療法開発につながる可能性も示唆された。

図表の修正や追加などいくつか指摘された点はあるが、審査会での質疑応答はほぼ的確であり、学位論文本審査委員会は本研究論文を博士 (医学) の授与に値すると判定した。

(1, 200 字以内)