

氏名	岩 橋 充 啓
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 号
学位授与の日付	平成16年3月31日
学位授与の要件	医学研究科生理系神経情報学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Expression of Toll-Like Receptor 2 on CD16+ Blood Monocytes and Synovial Tissue Macrophages in Rheumatoid Arthritis (関節リウマチ患者 CD16 陽性末梢血単球、滑膜マクロファージにおけるToll-like Receptor 2 の発現)
論文審査委員	教授 谷本 光音 教授 中山 睿一 助教授 橋詰 博行

学位論文内容の要旨

CD16 (Fcγ RIII) は Rheumatoid Factor などの免疫複合体を認識するレセプターであり、CD16+ monocyte は Tumor necrosis factor α (TNFα) などの炎症性サイトカインを強く産生することが知られている。我々は関節リウマチ(RA)患者末梢血 monocyte において CD16 陽性率が疾患活動性ととともに増減することを報告した。今回我々は RA 末梢血 monocyte、滑膜組織 macrophage における CD16、TLR2 の発現とその相互作用について検討した。

末梢血 CD16+ monocyte は CD16- monocyte と比較し TLR2 を強く発現しており、これは RA、健常人(HC)両群に認められた。RA 滑膜組織では表層細胞 macrophage が CD16、TLR2 を共発現していた。In vitro で誘導した CD16+ monocyte を TLR2 ligand である Lipoteichoic acid (LTA) で刺激することにより TNFα、IL-1、IL-6、IL-10 などのサイトカインを産生する。TNFα 産生は CD16 刺激抗体により相乗的な増強作用が認められたが、抗炎症性サイトカインである IL-10 は LTA 単独刺激と比較し減弱した。また Heat shock protein60 (HSP60) は TLR2、TLR4 を介しシグナル伝達し、TNFα産生を誘導した。以上より TLR2 を強発現した CD16+ monocyte/macrophage は関節局所で免疫複合体、Hsp60 などの内因性 ligand の刺激を受け TNFαを産生し RA の病態に重要な役割を果たしていると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は、慢性関節リウマチ (RA) の CD14 陽性 CD16 陽性細胞が、疾患の病勢に相関して増減することから、さらに末梢血単球と滑膜組織 macrophage において、CD16 の発現と TLR2 について検討した結果、CD14 陽性 CD16 陽性細胞は TLR2 のリガンドである LTA の刺激により、各種の炎症性サイトカインを産生すること。HSP60 では TLR2 および TLR4 を介する刺激を受け TNFαを産生することを明らかにした。RA の病態形成に関して新たな知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。