

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、健康人(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。