

# 学位論文要旨

氏名 森谷 光俊



論文題目

「Expression and Regulation of Macrophage-inducible C-type lectin in human synovial macrophages」

(ヒト滑膜組織における C 型レクチン受容体 Macrophage inducible C-type lectin の発現とその制御機構の検討)

指導教授承認印

高相 鼎 士



## はじめに

変形性膝関節症 (Osteoarthritis of knee、膝 OA) は、関節軟骨の変性、骨の増殖性変化、滑膜の過形成を特徴とする退行性変性疾患である。近年、OA の原因の一つとして、滑膜炎が疼痛や関節機能不全などの徴候に関連し、軟骨変性を促進するといわれており、OA 進行の予防に滑膜炎の制御が重要である。

滑膜表層細胞層に存在するマクロファージは、炎症誘発や組織破壊に関与している。マクロファージの活性化が滑膜炎において重要な役割を果たすことから、マクロファージを標的とした滑膜炎の制御が重要である。

骨髄球系細胞の表面に発現する C 型レクチン受容体 Macrophage inducible C-type lectin (Mincle) は、免疫活性化受容体である。Mincle は病原体や組織損傷に伴い放出される内因性糖脂質を認識し、マクロファージの活性化に関与する。生体防御やホメオスタシスに寄与する一方で、そのリガンドの発現制御機構に異常をきたすと、過剰な炎症を引き起こす。OA の滑膜マクロファージにおける Mincle の役割は明らかになっていない。本研究では、ヒト膝滑膜組織における Mincle の局在と発現制御機構を検討することを目的とした。

## 方法

人工膝関節全置換術施行時に膝 OA 患者 19 例から滑膜組織を採取した。免疫組織化学染色で、滑膜組織における Mincle の局在を検討した。滑膜組織をコラーゲナーゼ後、抗 CD14、CD45、CD90、Mincle 抗体を用いて、フローサイトメトリーによる Mincle 発現細胞の検討を行った。磁気ビーズと抗 CD14 抗体を用いて、マクロファージ分画と線維芽細胞分画に分離後、Mincle の発現をリアルタイム PCR 法で検討した。また、分離したマクロファージを TNF- $\alpha$  で 24 時間刺激後、Mincle mRNA の発現をリアルタイム PCR 法で検討した。

## 結果

免疫組織化学染色で、Mincle 陽性細胞は TNF- $\alpha$  と共に滑膜表層に存在した。フローサイトメトリーでは、CD45+CD14+ のマクロファージは Mincle 発現細胞が陽性であり、CD45 - CD14 - の線維芽細胞は Mincle 発現細胞が陰性であった。リアルタイム PCR 法では、CD14、Mincle、TNF- $\alpha$  の発現は、CD14 陽性細胞分画で CD14 陰性細胞分画に比べ有意に多かった。また CD14 陽性細胞において、Mincle mRNA 発現は TNF- $\alpha$  の添加で有意に増加し、TNF- $\alpha$  中和抗体の添加で有意に減少した。

## 考察および結論

Mincle mRNA 発現は、マウスマクロファージ cell line において LPS、TNF- $\alpha$ 、IL-6 などの炎症性刺激に応答して誘導されることが報告されている。本研究では、滑膜表層に Mincle と TNF- $\alpha$  は存在し、CD14 陰性細胞に比べ CD14 陽性細胞で Mincle、TNF- $\alpha$  の発現が高かった。また、TNF- $\alpha$  添加で CD14 陽性細胞における

**Mincle** の発現が増加した。

これらのことより、滑膜マクロファージは **Mincle** を発現し、その発現はマクロファージが産生する **TNF- $\alpha$**  によって制御されていると考えられた。**Mincle** は自然免疫の一つであるが、これまでに関節リウマチや脳卒中、急性腎障害など、炎症増悪への関与の報告がある。**Mincle** は滑膜マクロファージを介した **OA** の発症、進行メカニズムに重要な役割を果たしている可能性があり、**Mincle** を抑制することは **OA** における滑膜炎の治療標的になり得る可能性が示唆された。