

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	金 川 裕 矢
論文審査担当者	主 査	整形外科学	戸 山 芳 昭	
	病理学	岡 田 保 典	微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦
	内科学	竹 内 勤		
学力確認担当者：			審査委員長：岡田 保典	
			試問日：平成26年 2月18日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Mycobacterium tuberculosis promotes arthritis development through toll-like receptor 2 (結核菌はトール様受容体2を介して関節炎の進行を促進する)				
<p>現在、関節リウマチ (Rheumatoid arthritis, RA) には様々な治療薬があり、特に生物学的製剤は、劇的な疾患寛解をもたらしたが、一方で結核の発症もしくは再発を起こすRA患者もいる。しかし、逆に細菌感染が関節炎の発症にどのように関わるかは明らかではない。そこで本研究ではその一つとして結核菌による関節炎発症誘導の可能性について、結核菌及びその受容体であるToll-like receptor (TLR) 2欠損マウスを用いて解析することとした。野生型 (WT) マウスにコラーゲン誘導性関節炎 (Collagen-induced arthritis, CIA) を導入する際、結核死菌をアジュバントに添加する群としない群で関節炎の比較を行ったところ、添加しない群では関節炎の発症を認めず、関節部の軟骨下骨の破骨細胞数も有意に減少し、血清中のサイトカインの濃度も有意に減少していた。WTマウス、TLR2欠損マウス骨髄由来のマクロファージに結核菌を作用させたところ、TLR2欠損マウス骨髄由来のマクロファージにおいて、炎症性サイトカインの発現が減少していた。そこで結核死菌添加アジュバントを用いてTLR2欠損マウスにCIAを誘導したところ、発症が有意に抑制された。本研究により、結核菌感染が関節炎発症に関与し、リガンドとなるTLR2を介した炎症性サイトカインの発現が関節炎発症や増悪化に寄与する可能性が示された。</p> <p>審査ではまず、CIAの発症ではT細胞が重要であるが、T細胞の存在の有無に関して検討がなされたか否か質問がなされた。本研究ではマクロファージに注目した解析を行っており、T細胞に関しては検討していないが、CIAの発症においては関節内におけるTh17細胞や$\gamma\delta$T細胞が重要であり、免疫染色やサイトカインの測定などを検討するべきであったと回答された。また本研究がCIAモデルにおける結核死菌の役割の検証を目的としたものなのか、ヒトで生物学的製剤を投与することによって結核が発症することが報告されていることから仮説を立ててなされたものなのか、という質問がなされた。回答としては後者であり、本研究は結核感染からRAの発症が促進される可能性を実験的に検証することを目的として研究がなされたと回答された。そこで、今回の研究結果が結核感染者の臨床像に合致するものなのか否かについての質問がなされた。結核感染者がRAを発症しやすいというエビデンスは現在のところなく、結核感染者が必ずしもRAを発症するわけではないので、あくまでトリガーの一つとして考えられること、また歯周病菌 (<i>Porphyromonas gingivalis</i>) など他の菌種による感染症も同様にTLRを通じてRA発症のトリガーとなりうる可能性があるとの回答がなされた。</p> <p>以上のように、本研究はさらに検討されるべき点を残しているものの、関節炎モデルにおける結核菌とTLR2の関与を明らかにした点で有意義であると評価された。</p>				