

論文審査の結果の要旨

氏名 村山 正承

本論文は 10 章から成り、1 章には本論文の要旨がまとめてあり、2 章は序章、3 章は材料および方法、4 章には結果がまとめてある。続いて、5 章には結果に対する考察が述べられており、6 章および 7 章には図表がまとめられている。8 章は略語表、9 章は参考文献であり、10 章には謝辞が述べられている。本論文は、情報科学的解析から関節リウマチの病態形成への関与が示唆された遺伝子の生理機能を、発生工学的的手法および分子生物学的手法を用いて解析したもので、免疫系の恒常性維持における CTRP ファミリー、特に CTRP6 および CTRP3 の生理的役割を初めて明らかにしたものである。

関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)は関節の変形や骨破壊を引き起こす自己免疫疾患であり、慢性的な疼痛を伴い、運動機能が障害される。人種に係らず、世界人口の約 1 %が罹患しており、日本では約 70 万人の患者が存在している。これまで多くの治療法が開発されているにも拘らず、まだ完治は難しく、それらの治療に対し不応答性の患者も存在しているため、更なる治療法の開発が求められている。

論文提出者の所属する研究室では、これまでに RA 様関節炎を自然発症する 2 系統の RA モデルマウスを作出し、これらの RA モデルを用いた網羅的遺伝子解析から、関節炎局所で 500 以上の遺伝子の発現が亢進していることを見いだしている。論文提出者は RA の新たな治療標的を求めて、発症に関与する新たな遺伝子を探索した。その際、機能未知であること、ヒトで保存されていること、免疫応答に関与する既知のタンパクドメインを持つこと、また、RA に対する治療に使いやすいように分泌タンパク質であることを条件としている。その結果、補体 C1q に類似した構造を持つ CTRP(C1qtnf-related protein)ファミリーをコードする *C1qtnf*ファミリー遺伝子の *C1qtnf3*および *C1qtnf6*を抽出した。また 2 系統の RA モデルマウスの関節局所で *C1qtnf1*および *C1qtnf3*、*C1qtnf6*の発現が亢進していることを定量的 PCR で確認した。論文提出者はまず、ヒトにおいても *C1qtnf6*が保存されていることを確認した後、*C1qtnf6* 遺伝子欠損マウスを樹立した。そして加齢した *C1qtnf6* 欠損マウスが自己抗体を産生していることを見いだした。そこで、RA の実験モデルであるコラーゲン誘導関節炎を誘導したところ、関節炎の症状が野生型に比べ重症化することを見いだした。また、*C1qtnf6* 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作製し、コラーゲン誘導関節炎が軽症化することを見いだした。これらの結果は、CTRP6 が関節炎の発症を抑制していることを示唆するものであった。さらに、関節炎誘導後、*C1qtnf6* 欠損マウスで補体の C3b 成分が増加していたことから、CTRP6 の補体活性化に及ぼす影響を検討した。その結果、補体の第 2 経路の活性化が CTRP6 によって抑制されることを見いだした。その抑制機構の解析から、CTRP6 は補体 C3(H₂O)が補体 B 因子と結合して活性化することを拮抗的に阻害していることを明らかにしている。さらに、コラーゲン誘導関節炎を引き起こした関節炎局所に CTRP6 を投与することにより、関節炎に対する治療効果があることを示している。これらの成果は、CTRP6 がこれまで知られていなかった新たな補体制御因子であることを明らかにした

だけでなく、この制御因子が関節炎の発症制御に重要な役割を果たしていることを示したもので、きわめて高く評価される。また、CTRP6はRAに対する新たな治療薬として期待されるだけでなく、*C1qtnf6*が1型糖尿病や白斑などの危険因子であることが報告されていることから、RA以外の他の自己免疫疾患に対する新たな治療につながる可能性もあり、医学応用上も重要な発見である。

また、論文提出者は*C1qtnf3*遺伝子欠損マウスも樹立した。この遺伝子欠損マウスも*C1qtnf6*欠損マウスと同様にコラーゲン誘導関節炎が重篤化した。CTRP6と異なりCTRP3には補体制御活性がないことを明らかにしている。*C1qtnf3*欠損マウスではコラーゲンに対する抗体価の増加や局所での炎症の亢進が見られており、CTRP3が炎症応答を制御する機能を有していることを明らかにした。これらの成果から、CTRP3もRAに対する治療薬としての可能性が示唆される。

なお、本論文は角田茂、米沢朋、丸橋拓海、立石恒一郎、石亀晴道、池田聡史、妹尾彬正、清水謙次、倉田里穂、多田卓哉、久保幸子、佐藤希、劉陽、服部正平、西城忍、松下操、藤田禎三、能勢真人、岩倉洋一郎との共同研究であるが、遺伝子改変マウス作製のための技術的な補助などを除き、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断される。したがって、審査員一同、博士（科学）の学位を授与できると認めた。