

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 増井 友里

本研究は全身性強皮症 (SSc) において重要な役割を演じていると考えられるアディポカインの一つであるアディポネクチンの役割を明らかにするため、患者血清、正常及び強皮症皮膚線維芽細胞、アディポネクチン遺伝子欠損マウスを用いて解析を試みたものであり、下記の結果を得ている

1. 血清アディポネクチン値の減少がびまん皮膚硬化型全身性強皮症 (dcSSc) の初期の線維化に関与し、血清アディポネクチン値のモニタリングが線維化の活動性の評価や副腎皮質ステロイド内服や全身性強皮症関連間質性肺疾患 (SSc-ILD) に対するシクロフォスファミド静注療法 (IVCY) などの治療効果の判定に役立つ可能性が示唆された。特に血清アディポネクチン値が IVCY の治療効果の判定のマーカーと有用ならば、SSc-ILD に対する IVCY の治療効果が乏しい群を識別することができ、全身性強皮症の予後を左右する ILD の治療選択として役立つ可能性も期待される。

2. 血清の検討により SSc の症状とアディポネクチンの関連があることが示されたので、皮膚の線維化にアディポネクチンがどのように関与しているかを正常および強皮症皮膚線維芽細胞を用いて *in vitro* で検討した。TGF- β 刺激により上昇した正常皮膚線維芽細胞の I 型コラーゲン (COL1A2) 遺伝子の mRNA の発現量は、アディポネクチン刺激により有意に低下したが、強皮症皮膚線維芽細胞では変化は見られなかった。強皮症皮膚線維芽細胞でアディポネクチンによる抗線維化作用が働かなかった原因を検討するために、アディポネクチン受容体の発現の差があるかどうか調べたところ、ADIPOR1 遺伝子及び ADIPOR2 遺伝子の mRNA の発現量が正常皮膚線維芽細胞と比べて強皮症皮膚線維芽細胞では低下していたことが示された。

3. これまでの結果により、SSc 及び皮膚線維化にアディポネクチンの関与することが示されたので、アディポネクチンの線維化の開始への寄与を *in vivo* でも評価するために、ブレオマイシン (BLM) 誘発強皮症モデルマウスを作成し検討を行ったところ、BLM 誘発強皮症モデルマウスの皮膚において BLM 局注により野生型マウス及びアディポネクチン遺伝子欠損 (*adipo*^{-/-}) マウスで脂肪組織は概ね消失し、また野生型マウスでは PBS を局注した群と比較して BLM 局注した群ではアディポネクチン (*Adipoq*) 遺伝子の mRNA 発現は低下していた。更に *adipo*^{-/-} マウスは野生型マウスと比較して BLM により誘導される皮膚硬化が有

意に亢進し、筋線維芽細胞も増加しており、*adipo*^{-/-}マウスは野生型マウスと比較して BLM により *Col1a2* 遺伝子の mRNA 発現量が有意に亢進していた。以上よりアディポネクチンの低下が BLM で誘導される皮膚の線維化に大きく関与していることを示した。

以上、本論文はアディポネクチンの低下により皮膚硬化が促進することを明らかにした。特に dcSSc の臨床症状が増悪している時期では血清アディポネクチン値が低いのに加え、強皮症皮膚線維芽細胞はアディポネクチン受容体の *ADIPOR1* 遺伝子及び *ADIPOR2* 遺伝子の発現量の低下しているため、アディポネクチンの抗線維化作用が SSc 患者の皮膚ではより生じにくいことが示された。また BLM 誘発強皮症モデルマウスの実験では、皮膚硬化が *adipo*^{-/-}マウスの方が野生型マウスと比較して有意に亢進していた。SSc では肥満や糖尿病の既往と病状の進行との関連性を示すような報告などの低アディポネクチン値と SSc との関連を示唆するようなデータは調べ得た限りはなく、一般に SSc の皮膚硬化は脂肪組織に近接した真皮深層から起こることを考慮すると、この差は内臓由来よりも皮下組織の白色脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンの差にあるのではないかと考えた。今後も更なるデータの蓄積と検討によって、SSc の病態におけるアディポネクチンの役割の解明や病勢及び治療マーカーとしてのアディポネクチンの臨床への応用が期待される。本研究は SSc の皮膚線維化の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。