

氏 名（本籍）      <sup>ひらの</sup>平野   <sup>ひろやす</sup>紘康      （ 福岡県 ）

学 位 の 種 類      博士（医学）

学位授与番号      甲 第 633 号

学位授与日付      平成 28 年 3 月 17 日

学位授与の要件      学位規則第 4 条第 1 項該当

学位論文題目      TNF receptor type 2 transmits caspase-dependent apoptotic signals  
in fibroblast-like synoviocytes derived from rheumatoid arthritis.

審 査 委 員      教授 通山 薫      教授 稲川 喜一      教授 濃野 勉

## 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

関節リウマチ（RA）は関節内滑膜の異常増殖と骨破壊を慢性的に繰り返す自己免疫疾患であり、TNF $\alpha$  が炎症局所における病態形成に主要な役割を果たしていること、そして TNF $\alpha$  経路を特異的に遮断する抗 TNF $\alpha$  療法が臨床上きわめて有用であることがすでに明らかにされている。しかし RA 患者の中には抗 TNF $\alpha$  療法抵抗例があるが、その理由・抵抗性のメカニズムは不明である。本研究は RA における TNF $\alpha$  経路の意義の理解を深めることと抗 TNF $\alpha$  療法の向上を目標として、所属研究室で蓄積されたデータをもとに TNF $\alpha$  レセプター（TNFR）のうち TNFR2 に注目し、TNFR2 を介したシグナルが RA 由来滑膜線維芽細胞（RA-FLS）の細胞動態にもたらす影響を検討したものである。

発表者（平野大学院生）は RA-FLS にヒト TNFR2 を恒常的に発現する細胞株（R2H）を樹立し、インビトロで TNF $\alpha$  刺激したところ、対照株に比して有意にアポトーシスが誘導されるという予想外の結果を得た。加えた TNF $\alpha$  が TNFR2 を経由しつつ結果的に TNFR1 を介するアポトーシスシグナルを引き起こす可能性を考えたが、TNFR1 阻害抗体や TNFR2 刺激抗体を用いた検討を重ねた結果、R2H においては TNF $\alpha$  刺激が TNFR1 を介することなく TNFR2 とその下流の未知の経路を通してアポトーシスを誘導することを証明した。

従来の研究成果と今回の検討を合わせると、RA-FLS には TNFR2 発現の多様性があり、とくに TNFR2 高発現の滑膜細胞が存在していると、抗 TNF $\alpha$  療法は却って RA-FLS の生存を促進して病態悪化を招来する可能性があることが示唆された。本研究成果は RA における抗 TNF $\alpha$  療法の有効性や治療抵抗例を理解するうえで重要な基礎的観点になると考えられる。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査発表会において、発表者は関節リウマチ（RA）の病態と治療の概況を述べ、とくに TNF $\alpha$  の病態形成における役割と抗 TNF $\alpha$  療法の有用性ならびに無効例の問題点を指摘した。これら研究背景の紹介後、発表者は所属研究室での成果をふまえて、RA 由来滑膜線維芽細胞（RA-FLS）に発現する TNF $\alpha$  レセプター（TNFR）のうち TNFR2 に注目した経緯、次いで RA-FLS にヒト TNFR2 を恒常的に発現する細胞株（R2H）を樹立してインビトロ実験に取り組んだ流れを丁寧の説明した。実験手法はエピソーマル型発現ベクターを用いた遺伝子導入による変異株の作成とその恒常的遺伝子発現の確認に始まり、TNFR 関連の阻害抗体や刺激抗体を活用して細胞動態の変化、とくにアポトーシス誘導を多角的に確認することによって、TNFR2 を介した新たなアポトーシス経路の存在を提示した。これは当初の予想と異なる結果であったが、この結果を理論的に解釈し、抗 TNF $\alpha$  療法抵抗性獲得の一因となりうるとの考察に結び付けられたことは高く評価できる。

審査委員から RA 診療における本研究の学術的意義、具体的な実験手法とその結果解釈についての質疑、細胞株の研究と実際の患者検体を用いる研究との異同についての見解、提出論文についての一部指摘事項、さらに本研究をふまえて今後の研究推進と抗 TNF $\alpha$  療法の適応についての展望等、さまざまな角度からの質問やコメントが寄せられたが、それらに対して発表者は丁寧かつ真摯に答弁し、本研究領域における十分な学識と確かな研究遂行能力を備えた臨床家として、これからさらなる発展が期待できると思われた。

以上のことから、本研究は学位論文に相応しい内容であり、学位授与に値するものと判断された。