

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	三木 瑞香
学位授与の条件	学位規則第4条第1・②項該当		
論文題目 Enhanced osteoclastogenesis in patients with MSMD due to impaired response to IFN- γ (MSMD患者ではIFN- γ の反応障害により破骨細胞形成が増強する)			
論文審査担当者			
主査	教授	安達 伸生	印
審査委員	教授	今泉 和則	
審査委員	准教授	亀井 直輔	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（MSMD）は、非結核性抗酸菌、サルモネラ菌などの細胞内寄生菌による感染症を繰り返す稀な遺伝性免疫疾患である。細胞内寄生菌は通常、IFN-γにより活性化された食細胞により排除される。細胞内寄生菌を取り込んだ食細胞はIL-12を産生し、IL-12はIL-12受容体β1（IL-12RB1）を発現したT細胞やNK細胞に作用しIFN-γの産生を促進させる。IFN-γは、IFN-γ受容体1（IFN-γR1）を発現した食細胞を活性化させ、取り込んだ細胞内寄生菌の排除を促す。細胞内寄生菌の排除にはIL-12とIFN-γの共同作業が重要であり、IL-12シグナル伝達障害やIFN-γ反応不良によりMSMDを発症する。MSMDの中でも、IFN-γ反応不良を示すIFN-γR1、IFN-γR2、STAT1異常症では多発性骨髄炎を好発する。一方、IL-12シグナル伝達障害で発症するIL-12RB1異常症では、多発性骨髄炎は比較的稀である。そこで、多発性骨髄炎とIFN-γのシグナル伝達障害との関連性に着目して研究を行った。</p> <p>常染色体優性遺伝（AD）IFN-γR1異常症、AD-STAT1異常症の患者で認めた多発性骨髄炎は、X線、CTで溶骨性変化とそれに伴う骨石灰化像を呈した。両疾患患者の多発性骨髄炎の病巣部組織標本を、破骨細胞特異的のマーカであるTRAP染色したところ、破骨細胞が顕著に増加しており骨吸収の亢進が推測された。IFN-γは、破骨細胞の形成や骨吸収作用を強力に抑制することが知られている。そこで、IFN-γ反応不良を示すAD-IFN-γR1異常症やAD-STAT1異常症（以後、両疾患と略）では、IFN-γによる破骨細胞の抑制が障害され、感染局所で破骨細胞の増生と、それによる骨吸収が過剰に起こるという作業仮説を立てた。仮説の検証のため、健常者と両疾患患者の骨髄由来の顆粒球マクロファージコロニー形成細胞（CFU-GM）から破骨細胞を分化誘導し、様々な濃度のIFN-γを添加することでその影響を検討した。その結果、健常者では低濃度のIFN-γで破骨細胞への分化が抑制されたのに対して、両疾患患者ではその分化抑制に高濃度のIFN-γを必要とした。定量PCR法による破骨細胞の主要転写因子（<i>NFATC1</i>）mRNA発現の検討では、健常者はIFN-γ濃度依存的な発現低下を示した。一方、両疾患患者では、IFN-γ濃度依存的な<i>NFATC1</i> mRNAの発現低下が障害されており、IFN-γによる破骨細胞形成の抑制障害を反映したものと考えた。また、破骨細胞の骨吸収能を検討したところ、健常者では低濃度のIFN-γで骨吸収が抑制されたのに対して、両疾患患者では骨吸収の抑制に高濃度のIFN-γが必要であった。そのため、患者ではIFN-γ依存性の破骨細胞の骨吸収抑制が障害されていると判断した。次に、IFN-γで誘導される破骨細胞形成の制御に関わる遺伝子群（<i>IRF8</i>、<i>RANK</i>、<i>CSF1R</i>）を、定量PCR法で評価した。両疾患患者由来の細胞は、健常者のそれと比べIFN-γ添加で<i>IRF8</i> mRNAの低下、<i>RANK</i> mRNAの増加を示した。一方、IFN-γ添加後の<i>CSF1R</i> mRNAは健常者と同程度の発現を示した。マウスにおいて、</p>			

IFN- γ が TRAF6 のタンパク質分解を介して破骨細胞を抑制するという報告があるが、同様の実験で両疾患患者、健常者はともに IFN- γ による TRAF6 タンパク質の発現変動を示さなかった。そのため、ヒトとマウスの破骨細胞の制御機構が異なる可能性が考えられた。IFN- γ は STAT1 を介して IRF8 を直接誘導する。また、破骨細胞分化において IRF8 は負の調節因子として働いており、IRF8 発現抑制により破骨細胞分化が促進することが知られている。これらのことから両疾患では、IFN- γ 反応障害のため IRF8 の誘導が障害されており、破骨細胞の形成が促進していると考えた。健常者で認めた IFN- γ による RANK mRNA の低下は、食細胞の IFN- γ 処理により RANK のプロモーター領域のメチル化が誘導され、その発現が抑制されるという過去の報告と一致する。一方で両疾患では、IFN- γ による RANK の発現抑制が障害されており、RANK を介した NFATc1 の誘導により、破骨細胞の形成および骨吸収が亢進していると考えた。

本研究で、IFN- γ R1 異常症や STAT1 異常症では、IFN- γ による破骨細胞の形成や骨吸収の抑制が不十分で、そのことが頻回な多発性骨髄炎の原因となる可能性が示唆された。

よって審査委員会委員全員は、本論文が三木瑞香に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。