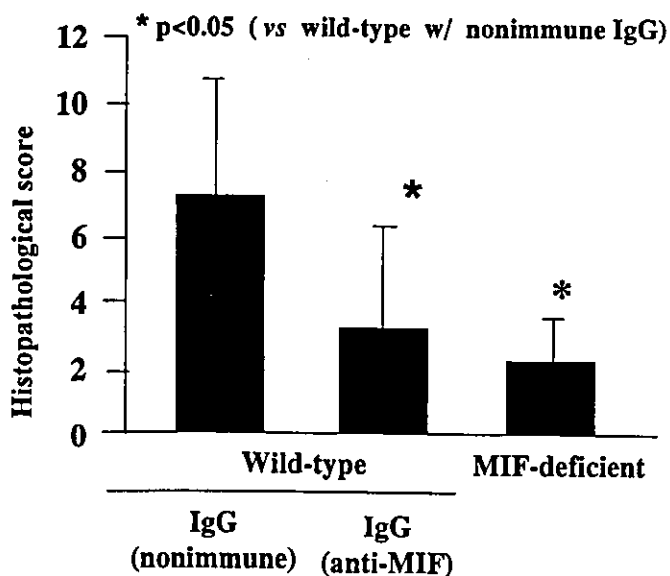
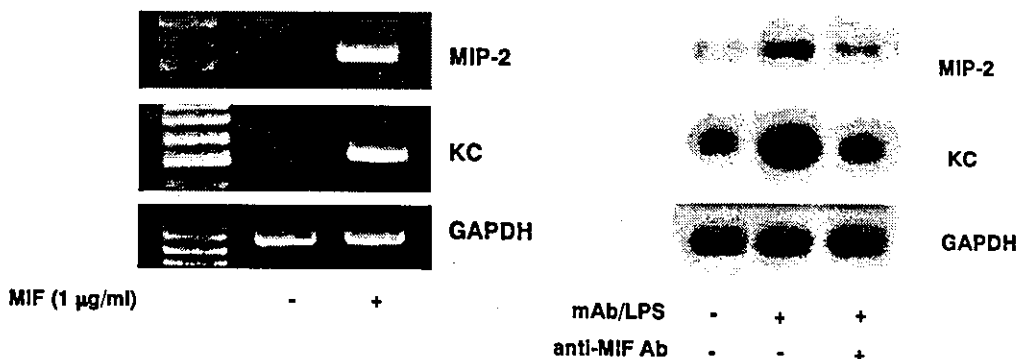


4) *In-vivo*においてマウス抗II型コラーゲン抗体カクテル関節炎モデルを用いて関節炎発症におけるMIFの関与を検討した。野生型(以下WT)マウスは関節炎発症に伴い関節局所におけるMIF mRNAの発現が著しく増加し、またMMP-13(マウスMMP-1ホモログ)およびMIP-2(マウスIL-8ホモログ)mRNAの発現も増加した。WTマウスに関節炎発症操作前に抗MIF抗体を投与した群(以下MIF-Ab群)およびMIFノックアウトマウス群(以下MIF-KO群)では、関節炎スコア(12点満点)がWT群で平均7.6点であったのに対し、MIF-Ab群で平均3.0点、MIF-KO群で平均2.2点と有意に関節炎が抑制され、これに伴い後者2群とも関節局所におけるMMP-13およびMIP-2 mRNA発現、および炎症性細胞浸潤が抑制された(図4)。

図4



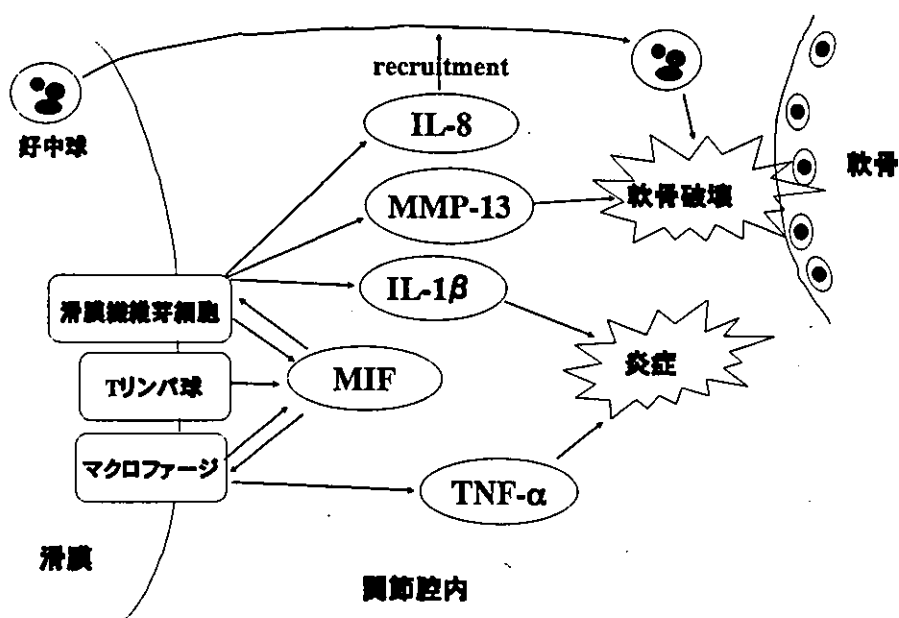
\*結果は文献3) 4)より引用

## 考察

1. MIF がチロシンキナーゼ、PKC、および転写調節因子 AP-1、NF- $\kappa$ B の活性化を介して滑膜繊維芽細胞の IL-8 転写を誘導すること、この誘導メカニズムは IL-1 $\beta$  のそれと共通し、かつ内因性 IL-1 の産生を介さないことが明らかとなった。滑膜細胞の産生する IL-8 は RA において好中球の動因に非常に重要であり、好中球はフリーラジカルやプロテアーゼにより軟骨破壊を行う。従来 MIF の RA における軟骨破壊機序がいくつか提唱されてきたが、本研究により MIF がこれに関与する新たな機序が推測された。

2. 1 の知見は、実験的関節炎を用いた in-vivo の検討でも確認された。関節炎の発症に伴い MIF は early-responsive に発現し、滑膜細胞に autocrine に作用して MMP-13 による軟骨破壊や、MIP-2 によって誘導される好中球浸潤に伴う軟骨破壊をコントロールしていると思われる (図 5)。

図 5



## 謝辞

本研究の共同研究者は、北海道大学大学院医学研究科分子医科学分野の西平順および北海道大学大学院分子生物学分野の小山芳一である。また、本研究を援助していただきました大和証券ヘルス財団研究助成に深謝申し上げます。

## 文献

- 1) Onodera, S., Tanji, H., Suzuki, K., Kaneda, K., Mizue, Y., Sagawa, A., & Nishihira, J. : High expression of macrophage migration inhibitory factor in the synovial tissues of rheumatoid joints. *Cytokine*, 11 : 163-167, 1999.
- 2) Onodera, S., Kaneda, K., Mizue, Y., Koyama, Y., Fujinaga, M., & Nishihira, J. : Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Up-regulates Expression of Matrix Metalloproteinases in Synovial Fibroblasts of Rheumatoid Arthritis. *J. Biol. Chem.*, 275 : 444-450, 2000.
- 3) Onodera, S., Nishihira, J., Koyama, Y., Majima, T., Aoki, Y., Ichiyama, H., Ishibashi, T., & Minami, A. : Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Up-regulates Expression of Interleukin (IL)-8 mRNA in Synovial Fibroblasts of Rheumatoid Arthritis; Common Transcriptional Regulatory Mechanism between IL-8 and IL-1 $\beta$  . *Arthritis Rheum*, May;50(5):1437-47, 2004.
- 4) Ichiyama, H., Onodera, S., Nishihira, J., Ishibashi, T., Nakayama, T., Minami, A., Yasuda, K., & Tohyama, H. : Inhibition of Joint Inflammation and Destruction Induced by Anti-type II Collagen Antibody/Lipopolysaccharide (LPS)-induced Arthritis in Mice due to Deletion of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF). *Cytokine*, 26(5):187-94, 2004.