

201023002A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチ骨髄血中の疾患誘導因子解明と根治療法開発研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 越 智 隆 弘

平成23（2011）年3月

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチ骨髄血中の疾患誘導因子解明と根治療法開発研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 越 智 隆 弘

平成23（2011）年3月

目 次

I. 総括研究報告書

- 関節リウマチ骨髄血中の疾患誘導因子解明と根治療法開発研究……………7
大阪警察病院 院長 越智 隆弘

II. 分担研究報告

1. 関節リウマチ慢性化の責任細胞に関する研究……………15
岩手医科大学医学部 病理学講座 教授 澤井 高志
2. アポトーシスと関節炎に関する研究……………21
京都大学大学院医学研究科 遺伝学 教授 長田 重一
3. RA に対する脂肪細胞分泌因子（アディポネクチン）の抗炎症・
骨吸収抑制作用検討と治療薬開発に関する研究……………23
国立大学法人大阪大学医学系研究科 内分泌代謝内科学 教授 下村 伊一郎
4. 関節リウマチの疾患誘導因子の解明……………24
国立大学法人大阪大学医学系研究科 整形外科学 教授 吉川 秀樹
5. 関節リウマチの重症度(病型) 予後診断法としてのClq値に関する研究……………27
行岡医学研究会 行岡病院 副院長 島岡 康則
6. 関節リウマチにおけるヒスタミンの病態生理学的役割と
H4-受容体の関与に関する研究……………31
国立大学法人大阪大学医学系研究科 保健学専攻 教授 大和谷 厚
7. 関節リウマチ骨髄血液の疾患誘導因子解明と根治療法開発研究
抗ヒト SHPS-1 モノクロー抗体の機能解析……………33
国立相模原病院 臨床研究センター 研究室長 鈴木 隆二
8. 関節リウマチ・骨粗鬆症の重症化防止治療開発研究……………35
熊本大学 生命資源研究・支援センター 教授 山村 研一
9. マイクロアレイを用いた関節リウマチ患者骨髄細胞における免疫機能異常の解析……………38
和歌山県立医科大学 免疫制御学講座 教授 西本 憲弘

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………43

IV. 研究成果の刊行物・別刷……………51

I.平成22年度 総括研究報告書

(関節リウマチ骨髄血中の疾患誘導因子解明と根治療法開発研究)

研究代表者 越智 隆弘

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

総括研究報告書

関節リウマチ骨髄血中の疾患誘導因子解明と根治療法開発研究

研究代表者 越智 隆弘 大阪警察病院長

研究要旨 主任研究者らは病因未解明の RA に関して「主病巣は骨髄」という仮説をたて病因・病態研究を進めてきた。平成 22 年度の内容を以下に記す。Ⅰ) 動物実験による RA 骨髄病巣説の裏づけ研究；(i) DNase II 欠損マウスに於ける自然発症関節炎研究。未分解の細胞核蓄積により骨髄 M ϕ のアポトーシスが障害されたマウスは自然発症的に RA に酷似した関節炎を発症した。TNF- α 、IL-6 は発症に必須であるが、リンパ球は関節炎の抑制に働くことが示唆された。Ⅱ) RA 骨髄中の CD14(+)単球・マクロファージ系細胞による病態解明研究；RA 患者の骨・軟骨浸蝕部位の滑膜部位の免疫電顕写真にて、リンパ球を抱きこんでいるナース様細胞は CD14+細胞であることが示された。Ⅲ) RA 特異的なナース細胞抑制機能をもつ根治療法開発研究；RA 病巣形成の主病因となるナース様細胞に対する抑制因子としてアディポネクチン(Adipo)の解明が進められた。ヒスタミン(His)による病態抑制、抗 C1q モノクロー抗体を用いた重症化予後診断薬開発研究も進められた。更に、抗 C1q モノクロー抗体が結合するエピトームを含む低分子ペプチドの関節炎発症を抑制することが示された。Ⅳ) RA 骨髄細胞から選択された新規遺伝子解析研究；新鮮 RA 骨髄細胞からの病因遺伝子解明目的で選択した Tnfsf14、Granulin、SHPS-1、Sirpa の 4 遺伝子と、MMP12 と EF1- α そして CCAR1、CXCL5 と OLR1、各遺伝子の蛋白合成、モノクロー抗体作成、ELISA 系作成により RA 病態解明研究が進められた。Ⅴ) RA 骨髄細胞遺伝子の機能解析研究；RA 患者骨髄細胞遺伝子の機能的解析から骨髄において免疫機能発現亢進の引き金が引かれている可能性が示された。

研究分担者 澤井 高志 岩手医科大学医学部 病理学講座先進機能病理学分野 教授
吉川 秀樹 国立大学法人大阪大学医学系研究科 整形外科学 教授
下村 伊一郎 国立大学法人大阪大学医学系研究科 内分泌・代謝内科学 教授
西本 憲弘 和歌山県立医大 免疫制御学 教授
大和谷 厚 国立大学法人大阪大学医学系研究科 保健学専攻 教授
長田 重一 国立大学法人京都大学医学研究科 分子生物学 教授
山村 研一 国立大学法人熊本大学生命資源研究・支援センター 教授
鈴木 隆二 国立相模原病院 臨床研究センター 研究室長
島岡 康則 行岡病院 リウマチ臨床研究センター 副院長
研究協力者 鎌滝 章央 岩手医科大学医学部 病理学講座先進機能病理学分野 助教
橋本 淳 国立大学法人大阪大学医学系研究科 整形外科学 准教授
桑名 正隆 慶応義塾大学医学部 リウマチ内科 准教授
中田 研 国立大学法人大阪大学医学系研究科 整形外科学 講師
蛭名 耕介 国立大学法人大阪大学医学系研究科 整形外科学
梶原 康夫 国立大学法人大阪大学医学系研究科 整形外科学

A, 研究目的

主任研究者らは今までの厚生労働科学研究として続けてきた RA 病態研究成果を基に、「RA 主病巣は骨髄」という仮説をたて、RA 重症化の原因となる骨吸収亢進と骨破壊拡大機序解明研究を進めてきた。本研究の目的は (I) RA 骨髄病巣説に関する動物実験系による裏づけ研究、(II) RA 病巣形成の最重要細胞と考えられるナース様細胞の抑制物質、疾患予後予測因子などの創薬開発研究、(III) 病因物質解明目的で RA 骨髄細胞から選択された新規遺伝子の解析研究、(IV) RA 患者骨髄血細胞遺伝子発現の網羅的解析プロフィールから帰納法的な病態解析研究などにより、病態解明・根治療法開発を進めることである。

B, 研究方法

I) 動物実験による RA 骨髄病巣説の裏づけ研究

- (i) DNase II 欠損マウスによる自然発症関節炎の機序解明研究 (長田研究分担者); 長田研究分担者らによって開発された DNase II 欠損マウスでは骨髄に未分解の細胞核蓄積により骨髄マクロファージ[CD14(+)]のアポトーシスが障害され自然発症的に関節炎が起きることが見出されていた。この関節炎発症機序解明のために IL-6, TNF α 遺伝子欠損マウス、あるいはリンパ球が産生されない Rag2 遺伝子欠損マウスなどとの掛け合わせや、IL-1 受容体抗体投与などの条件で発症機序解明が進められた

II) RA 骨髄中の CD14(+)単球・マクロフ

ァージ系細胞による病態解明研究、

- (i) RA 滑膜および骨髄中の CD14(+)特異的線維芽細胞様細胞 (ナース) 細胞の病態解明; RA の滑膜と骨髄血クロットの免疫組織化学と電顕酵素抗体法により OA と比較解析した (澤井研究分担者)。
(ii) 破骨細胞分化の多様性について; S100 ファミリーの内、S100A4 を選択して破骨細胞病態に対する機能を解析した (西本研究分担者)。

III) RA 特異的なナース細胞抑制機能をもつ根治療法開発研究

- (i) アディポネクチン (Adipo); 前期迄に関節炎抑制効果が見出されていた Adipo と、構造類似の補体 C1q の直接的な結合、血液中の補体活性化に対する作用を解析した (下村研究分担者)。
(ii) C1q; 抗 C1q 抗体の認識エピトープに対するモノクロー抗体作成と、阻止反応で測定する ELISA の系により定量し、RA の重症度との関連を解析した (島岡研究分担者)。
(iii) 上記の抗 C1q 抗体が結合するエピトープ解析から新規低分子ペプチドを合成し、コラーゲン関節炎ラットを用いて関節炎抑制効果を調べた (吉川研究分担者)。
(iii) ヒスタミン(His); マウス活性型マクロファージ株 RAW264.7 細胞内の TNF α mRNA 発現レベルのヒスタミンによる影響を調べて、この作用に対する His 拮抗薬の効果を検討した(大和谷研究分担者)。

IV) RA 骨髄細胞から選択された新規遺伝子

解析研究

(鈴木研究分担者、越智主任研究者)。

- (i) SHPS-1/SIRP-A の遺伝子からの蛋白とモノクロナル抗体を作成し、特にヒト CD14(+)細胞 (単球) 由来破骨細胞誘導系における効果を解析した (鈴木研究分担者)。
- (ii) 遺伝子改変マウス作成 ; EEF1 α 1、Sulfatase、OLR1 については通常の方法でトランスジェニック(Tg)マウスは作製された。Tnfsf14、Granulin、Sirpa の Tg マウスではファウンダーが得られないか、もしくは精巢が萎縮して次世代が得られなかったが、手法を変えて進めてきた (山村研究分担者)。
- (iii) 遺伝子改変マウスによる解析 ; 順次得られた遺伝子改変マウスに関して加齢に伴う膝関節の病理学的変化と、カクテル抗体を用いた関節炎惹起に伴う変化を観察した (澤井研究分担者)。

V) RA 骨髄細胞遺伝子の機能解析研究

- (i) 9 例の RA 患者の新鮮な骨髄単核球から Total RNA を抽出し、54679 遺伝子オリゴ DNA 搭載マイクロアレイ (Affymetrix 社 Genechip®) を用いて網羅的に測定し、10 例の OA 患者のそれと比較してバイオインフォーマテックス・ツールで比較検討した (西本研究分担者)。
- (ii) 同手法によって、DNase II 欠損マウスの関節炎発症に関連する遺伝子ネットワークの機能的解析を進めた (西本研究分担者、長田研究分担者)。

(倫理面への配慮)

患者データなどの個人情報および解析結果は、各施設で厳重に管理保管し秘密を厳守した。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 13 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号) 疫学研究に関する倫理指針 (平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 2 号) 臨床研究に関する倫理指針 (平成 15 年厚生労働省告示 255 号) および、申請者、研究分担者が所属する研究機関が定めた倫理規定を遵守して行った。

C, 研究結果

I) 動物実験による RA 骨髄病巣説の裏づけ研究

- (i) DNase II 欠損マウスによる自然発症関節炎の機序解明研究 ; DNase II 欠損マウスに於いて多発関節炎が起きる機序は骨髄に集積した M ϕ [CD14(+)細胞] に未分解の細胞核が蓄積したことによるアポトーシス障害が主病態であった。このマウスに自然発症的に起きる多発関節炎は IL-6, TNF α 遺伝子欠損マウスと掛け合わせた時、また、IL-1 受容体抗体投与などの条件では関節炎発症は抑えられた。一方、リンパ球が産生されない Rag2 遺伝子欠損マウスなどとの掛け合わせでは関節炎は悪化し、リンパ球による関節炎抑制効果が示唆された。

II) RA 骨髄中の CD14(+)単球・マクロファージ系細胞による病態解明研究、

- (i) RA 滑膜および骨髄中の CD14(+)特異的線維芽細胞様細胞 (ナース) 細胞の病態解明 ; RA 病巣には CD14(+)細胞や HLA-DR (+)細胞が

多く認められた。CD14(+)細胞の免疫電顕写真の中にはリンパ球を抱き込んだマース様細胞も認めた。非特異的肉芽組織にはこれらの細胞を認められなかった。

- (ii) 破骨細胞分化の多様性について；
RA モデルマウスにおいて破骨前駆細胞から破骨細胞形成まで S100A だけが終始強発現していた。SiRNA により S100A4 発現阻害により破骨前駆細胞からの細胞融合・巨核化が阻害された。

III) RA 特異的なマース細胞抑制機能をもつ根治療法開発研究。

- (i) アディポネクチン (Adipo) ；
Adipo と C1q は濃度依存性の結合が認められた。しかし、固相化した免疫複合体に C1q が結合する反応には Adipo の直接的抑制効果は認められず、補体活性化以外の抑制機序によるものと考えられる。
- (ii) C1q ；新たに得た抗 C1q モノクロー抗体を用いた ELISA により、重症 RA 患者の血中濃度は軽症 RA 患者に比して有意の高値 (P=0.0022) を示した。他の臨床検査値とは相関しないユニークな値を示し、RA の重症度予測診断可能と考えられた。
- (iii) 抗 C1q 抗体が結合するエピトープ解析から新規低分子ペプチドを合成しコラーゲン関節炎ラットの発症処置後 12 日目から腹腔内に投与すると関節炎発症の抑制、特に骨破壊病変部での Reactive oxygen species、MCSF の抑制に

伴って破骨細胞分化が抑制された。

- (iv) ヒスタミン(His) ；マウス M ϕ 株、RAW264.7 細胞内の TNF α mRNA 発現レベルは His により濃度依存性に有意に抑制され、この作用は予め H4R アンタゴニストの JNJ7777120 を添加することによって用量依存的に阻害された。His が M ϕ の H4 受容体を介して TNF α 発現を抑制するためと考えられた。

IV) RA 骨髄細胞から選択された新規遺伝子解析研究

- (i) SHPS-1/SIRP-A 遺伝子関連の病態解析から治療薬開発へ；ヒトの SHPS-1/SIRP-A に対するモノクローナル抗体をヒト破骨細胞誘導を用量依存性に抑制する抗体を 2 個、破骨細胞形成増強効果を示す抗体を 2 個得た。抑制効果を示すモノクロー抗体は SHPS-1 の 40 番目の D から 145 番目の R までを認識していた。
- (ii) 遺伝子改変マウス作成；EEF1 α 1、Sulfatase、OLR1、CXCL5 に関して順次、Tg マウスが作成されて病態解析研究が行われてきた。Tnfsf14 に関しては、CLIP promoter-cre-ERT2 と、CEG promoter-lox-CAT-lox とを作成し夫々のトランスジェニックマウスを作り、交配させる、tamoxifen を投与すると Tnfsf14 が発現ようになる。MMP12 ノックアウトマウスを C57BL/6-Tg(CAG-Cre) と MMP12-floxed マウスを交配し作成し、最初の世代のマウスが産まれ

ている。殖やして骨・軟骨形成・破壊機序解析へと進めた。

- (iii) 遺伝子改変マウスによる解析；他の遺伝子改変マウスではまだ明瞭な変化を確認できていないが、CXCL5 Tg マウスでは全般に滑膜組織の軽度の多層化、脾腫大などを認めた。その中の雄 1 匹に明瞭な滑膜炎を認めた。関節炎発症の素因に成り得ると考えられた。

V) RA 骨髄細胞遺伝子の機能解析研究

- (i) RA 患者の骨髄に発現が有意に増加している分子は「免疫」「細胞内シグナルカスケード」「蛋白のリン酸化」等などに関わる分子で、これらの機能異常が示唆された。次に「免疫」機能に関わる分子群のネットワーク解析から IFN 等が一つのネットワークとして描出され、その周辺部には IFN で誘導される分子群が見られ、RA 骨髄における IFN の活性増加が示唆された。MHC class I に分類される分子の発現が増加し、抗原提示機能の亢進が示唆された。
- (ii) この手法で、DNase II 欠損マウスの関節炎発症に伴う骨髄血遺伝子を解析したところ、RA 患者骨髄と同様に、IFN で誘導される分子群と MHC class I 分子群の発現が増加していた。

D, 考察

I) 動物実験による RA 骨髄病巣説の裏づけ研究；DNase II 欠損マウスによる自然発症関節炎では多発関節炎発症の原因病巣として骨髄が示された。

II) 骨髄中の CD14(+)細胞には、免疫電顕像によりナース様細胞も認められ、ナース様細胞が CD14(+)細胞由来であることが示唆された。ナース様細胞は我々が RA で見出した報告 (JCI 1998) に続いて、米国グループが白血病にも認め (Blood 2000)、CD14(+)に由来するらしいと報告 (Blood 2002) した。RA においてもナース様細胞は多様な CD14(+)細胞の機能分化の 1 つと考えられた。また、DNase II 欠損マウスに発症する多発関節炎が骨髄における CD14(+)細胞のアポトーシス抑制により誘導される分子群により発症していることが示された。更にリンパ球は関節炎発症には関与せず、むしろ抑制的に働いていることが示された。骨髄における CD14(+)細胞の病態により多発関節炎が起きることが示された画期的な研究と考えている。

III) ナース細胞機能に関連する新規物質としてアディポネクチン、C1q 構造中の低分子ペプチド、ヒスタミンレセプターなど、RA 病態との関連を予測していなかった物質にナース様細胞や破骨細胞分化などの抑制効果があり、治療薬開発に向けての候補物質である。

IV) RA 骨髄細胞から選択された新規遺伝子の中で、SHPS-1/SIRP-A の分子構造中の部位によって、破骨細胞への機能的抑制効果と増強効果のシグナルを発信しており、分子構造を選択すれば治療薬開発の可能性が大きい。CXCL5、Tnfsf14、CCAR1、CXCL5 Tg マウス、MMP12KO マウス病態研究は続行中である。新たに選択された S100A ファミリーは骨細胞分化の各ステージにおいて異なった発現パターンと機能を示すようだ。

V) RA 骨髄の遺伝子機能発現のプロフィールから RA 患者の骨髄細胞で免疫機能ネットワーク亢進の引き金がひかれることによって全身の免疫亢進が誘発される異常パターンが示されたことは、RA 患者の骨髄異常を示唆する所見である。DNase II 欠損マウスによる自然発症関節炎においても、RA 骨髄中と同様の遺伝子変化が認められたことは、RA 骨髄の主病巣説を強めると共に、DNase II 欠損マウスが RA のモデル動物として最適なものであることが示唆された。

blood coagulation modulator

出願人：京都大学

2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

E, 結論

- I) 多発関節炎モデル動物で示され、ヒトの腸骨遺伝子機能から示唆されたように、RA の主病巣は骨髄にあるという仮説が強く支持された。
- II) RA 骨髄や滑膜病巣に多数認められる CD14(+)細胞にはマース様細胞も含まれ、多彩な病態を形成する重要な病因細胞であることが示された。
- III) Adipo, OPN, His さらに C1q 分子の一部である低分子ペプチド、SHPS-1/SIRP-A などは有力な治療薬となり得る物質と判明した。

F, 健康危険情報

なし

G, 研究発表

1. 論文発表 57件
2. 学会発表 71件

H, 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 国名：米国 出願日：2010年9月1日
発明の名称：Method of screening a

Ⅱ.平成22年度 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
分担研究報告書(平成 22 年度)

関節リウマチ慢性化の責任細胞に関する研究

分担研究者 澤井高志 岩手医科大学医学部 病理学講座 教授
研究協力者 鎌滝章央 岩手医科大学医学部 病理学講座 助教
研究協力者 村上賢也 岩手医科大学医学部 整形外科学講座 大学院生

研究要旨

関節リウマチ(rheumatoid arthritis, RA)では、長期にわたって炎症が持続するが、その責任因子や責任細胞は未だ明らかにされていない。本研究ではRA滑膜に多数存在するCD14陽性(CD14⁺)細胞に着目し、その性格を免疫組織化学や蛍光二重染色、電子顕微鏡により解析した。その結果、RA滑膜のCD14⁺細胞は多彩な像をもつこと、HLA-DRやCD68も共発現する多彩な機能を有する細胞の割合が高いことが示された。また、形質細胞などの類円形細胞を抱え込むnurse-like cellにもCD14の発現が認められた。これらのことから、RA滑膜に多数認められるCD14⁺細胞がRAにおける炎症の慢性化の中心的細胞の1つである可能性が示された。

A.研究目的

関節リウマチ(rheumatoid arthritis, RA)は、病理学的には非特異的炎症の像を示すが、長期にわたって炎症が持続するという特徴を持つ。しかし、炎症を持続させる責任因子や責任細胞は未だ明らかにされていない。本研究ではRAの炎症の持続に関わる細胞を明らかにすることを目的とした。以前の我々の研究から、RA滑膜ではCD14陽性細胞(CD14⁺細胞)は数も多く、類円形や紡錘形など様々な形態を示すことが明らかになっている。そのため、RAの滑膜組織にみられる炎症の慢性化への機序を解明するために、RA滑膜と非特異的肉芽について、CD14⁺細胞を免疫組織化学的および電子顕微鏡学的に解析した。

B.研究方法

RA滑膜とその比較用の非特異的肉芽として瘰癧を用いた。免疫組織化学によりCD14⁺細胞の形態を検討した。CD14とCD68あるいはCD14とHLA-DRの蛍光二重染色を行い、ダブルポジティブの細胞を定量的に比較検討した。電子顕微鏡による解析を行い、病変部の細胞の性格を解析した。さらに、免疫酵素電顕により、RA滑膜のCD14⁺細胞を解析した。

(倫理面への配慮)

試料の提供にあたっては、提供者に使用目的やデータ管理について説明し、同意の得られた場合にのみサンプルの提供をうけた。提供者のデータの管理については研究中と研究終了後を問わずに厳密に行い、解析時や発表時には検体番号で扱い、個人名が第三者に知られないように配慮した。

C.研究結果

免疫組織化学および蛍光二重染色による解析:RAの滑膜組織では、CD14⁺細胞は著しく多く、CD14は表層の類円形細胞から深部の線維芽細胞様滑膜細胞(fibroblast-like

synovioocyte, FLS)まで多くの細胞で発現していた(図1-3)。一方、非特異的な炎症の肉芽組織では、CD14⁺細胞の数は少なく、おもに類円形細胞での発現が目立ち、RAと外傷性の非特異的な炎症との間に質の違いが感じられた(図2-3)。蛍光二重染色によりCD14とCD68およびCD14とHLA-DRの発現を解析した結果、RA滑膜ではCD14⁺細胞の32~52%でCD68の発現が認められ、40~58%でHLA-DRの発現を認めた(図2)。一方、肉芽組織ではいずれの二重染色でもダブルポジティブになる細胞は少なく、CD14⁺細胞の11~24%でCD68の発現が認められ、12~35%でHLA-DRの発現を認めた(図3)。

電子顕微鏡による解析:RA滑膜は多彩な細胞像を示しており、類円形細胞を抱え込むnurse-like cell(NLC)が至る所で認められた(図4)。肉芽組織では、類円形細胞と紡錘形細胞が混在している部位でもNLCは認められなかった(図5)。

CD14⁺細胞の酵素電顕による観察:酵素電顕でRA滑膜のCD14⁺細胞を観察した結果、紡錘形から類円形まで非常に多彩であった(図6)。また、陽性となる紡錘形細胞にも様々な特徴があり、粗面小胞体の発達した線維芽細胞様の細胞からライゾームを有するマクロファージ様の細胞、さらに細胞内小器官のあまり発達してない樹状細胞様の細胞まで多種、多彩であった。さらにこれらの移行を示唆する細胞も認めた。また、RA滑膜のNLCにもCD14の発現が認められた。

D.考察

RAのCD14⁺細胞は形態的にも機能的にも多彩であり、貪食能を有するマクロファージ系細胞としての機能の他に、抗原提示能を有する免疫担当系細胞としての機能も同時に有している可能性がある。酵素電顕による解析の結果、

CD14⁺細胞にはNLCも含まれていた。RAにおけるNLCの機能としては、*in vitro*の実験から、B細胞による抗体産生の促進、リンパ球のアポトーシスの抑制、リンパ球や単球を活性化させるサイトカインやケモカインの分泌、破骨細胞分化の促進などが報告されている。また、慢性リンパ球性白血病におけるNLCは、CD14⁺細胞から分化すること、CD68やHLA-DRも陽性であること、B細胞とのcell-to-cell contactによって互いの分化や生存に関与しあうことが報告されており、本研究のRAのNLCとの類似点が認められる。そのため、RAでもNLCとB細胞あるいは形質細胞が情報伝達あるいは何らかの物質の交換をおこない、RAの病態に関与していることが示唆される。

E. 結論

RA滑膜に多数認められるCD14⁺細胞がRAにおける炎症の慢性化の中心的細胞の1つである可能性が示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(国内)

1. 三又義訓、鎌滝章央、及川伸也、村上賢也、澤井高志：関節リウマチ患者由来の線維芽細胞様滑膜細胞に対するIL-6刺激による蛋白分解酵素ADAMTS-4とADAMTS-5の発現の変化の解析。岩手医学雑誌。62(2): 85-94(2010)
2. 及川伸也、鎌滝章央、三又義訓、村上賢也、澤井高志：関節リウマチ滑膜におけるBv8の発現。岩手医学雑誌。62(1): 37-45(2010)
3. 石黒直樹、岩館克治、澤井高志：実験的変形性膝関節症に対する高分子量ヒアルロン酸(平均分子量270万HA)スペニールと架橋型ヒアルロン酸(Hylan G-F20)SYNVISCの作用比較。関節外科。29(12): 112-124(2010)
4. 佐々木信人、鎌滝章央、澤井高志：全身性強皮症および類似疾患、肺病理。日本胸部臨床。69(3): 224-233(2010)
5. 村上賢也、鎌滝章央、佐々木信人、澤井高志：関節破壊の病理組織学的特徴。日本臨床68(増刊号5)「関節リウマチ(第2版)ー寛解を目指す治療の新時代ー」: 65-70(2010)
6. 菅野祐幸：臨床リウマチ医のための基礎講座 免疫担当細胞のクロナリティ。臨床リウマチ。22: 257-9(2010)
7. 宇月美和、鎌滝章央、佐々木喜子、徳永勢二、澤井高志：関節リウマチにおけるヒアルロン酸の合成と分解について。臨床リウマチ。22: 337-43(2010)
8. 菅野祐幸：第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患。症例351 発熱、リンパ節腫脹、紅斑。ダイナミック病理学-365 症例からのアプローチ(鈴木利光、山川光徳、吉野 正監修)。西村書店。1004-5(2010)
9. 澤井高志：第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患。症例352 下肢の痛みおよび腫脹。ダイナミック病理学-365 症例からのアプローチ(鈴木利光、山川光徳、吉野 正監修)。西村書店。1006-7(2010)
10. 菅野祐幸：第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患。症例353 倦怠感および両手指の腫脹。ダイナミック病理学-365 症例からのアプローチ(鈴木利光、山川光徳、吉野 正監修)。西村書店。1008-9(2010)
11. 澤井高志：第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患。症例354 全身筋痛。ダイナミック病理学-365 症例からのアプローチ(鈴木利光、山川光徳、吉野 正監修)。西村書店。1010-11(2010)
12. 澤井高志：第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患。症例355 関節の痛みと変形。ダイナミック病理学-365 症例からのアプローチ(鈴木利光、山川光徳、吉野 正監修)。西村書店。1012-13(2010)
13. 菅野祐幸：第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患。症例356 発熱、末梢神経障害、血行障害。ダイナミック病理学-365 症例からのアプローチ(鈴木利光、山川光徳、吉野 正監修)。西村書店。1014-15(2010)
14. 澤井高志：第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患。BOX2-1 薬剤アレルギー。ダイナミック病理学-365 症例からのアプローチ(鈴木利光、山川光徳、吉野 正監修)。西村書店。1016-17(2010)
15. 澤井高志：第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患。症例357 Raynaud現象。ダイナミック病理学-365 症例からのアプローチ(鈴木利光、山川光徳、吉野 正監修)。西村書店。1018-19(2010)
16. 菅野祐幸：第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患。症例358 発熱、多彩な全身症状。ダイナミック病理学-365 症例からのアプローチ(鈴木利光、山川光徳、吉野 正監修)。西村書店。1020-23(2010)
17. 菅野祐幸：第3章 全身におよぶ病態 2. 免疫・アレルギー疾患。症例359 口腔粘膜アフタ性潰瘍、皮疹、下血。ダイナミック病理学-365 症例からのアプローチ(鈴木利光、山川光徳、吉野 正監修)。西村書店。1024-25(2010)
18. 菅野祐幸：第3章 全身におよぶ病態 2. 免

- 疫・アレルギー疾患, 症例 360 発熱、発疹、粘膜の発赤、頸部リンパ節腫脹. *ダイナミック病理学*—365 症例からのアプローチ (鈴木利光、山川光徳、吉野 正監修). 西村書店. 1026-27(2010)
19. 佐々木信人、山内広平、長島広相、古和田浩子、中館俊英、中村 豊、内海 裕、鈴木奈緒美、秋山貞親、小林 仁、井上洋西、澤井高志: アレルギー性血管炎における血管リモデリングに対するイマチニブの効果. *日本呼吸器学会雑誌*. 48: 158(2010)
 20. 澤井高志、鎌滝章央、佐々木信人、畠山 明: 混合性結合組織病 (MCTD) にともなう肺高血圧 (PH) に関連する抗内皮細胞抗体 (AECA) に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究」平成 21 年度総括・分担研究報告書: 22-24(2010)
 21. 澤井高志: 関節リウマチにおける軟骨・骨破壊の病理学的解析. *東日本整災会誌*. 22(3): 269(2010)

(海外)

1. Takamiya M, Fujita S, Niitsu H, Aoki Y, Kanno H, Sawai T: A Case of Takayasu arteritis complicated by right atrium perforation and injuries of the right common iliac artery and vein caused by cannulation for percutaneous cardiopulmonary support. *Am J Forensic Med Pathol*. 31(1):72-6(2010)
 2. Yamauchi K, Sasaki N, Niisato M, Kamataki A, Shikanai T, Nakamura Y, Kobayashi H, Suwabe A, Kanno H, Sawai T and Inoue H: Analysis of pulmonary allergic vasculitis with eosinophil infiltration in asthma model of mice. *Exp Lung Res*. 36: 227-36(2010)
 3. Kurose R, Ichinohe S, Tajima G, Horiuchi S, Kurose A, Sawai T, Shimamura T: Characterization of human synovial fluid cells of 26 patients with osteoarthritis knee for cartilage repair therapy. *Int J Rheum Dis*. 13(1):68-74(2010)
 4. Mimata Y, Kamataki A, Oikawa S, Murakami K, Shimamura T, Sawai T: Tocilizumab suppresses ADAMTS-4 gene expression in fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 69(Suppl3): 663(2010)
- #### 2. 学会発表
- ##### (国内)
1. 澤井高志: RA における骨・軟骨破壊の病理. (教育講演) 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 第 19 回国際リウマチシンポジウム. 4 月. 神戸(2010)
 2. 村上賢也、澤井高志、鎌滝章央、嶋村 正: 関節リウマチの慢性化機構における CD14 陽性細胞の役割. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 第 19 回国際リウマチシンポジウム. 4 月. 神戸(2010)
 3. 三又義訓、鎌滝章央、及川伸也、嶋村 正、澤井高志: IL-6 刺激により RA 患者由来の線維芽細胞様滑膜細胞における ADAMTS-4 の発現が亢進した. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 第 19 回国際リウマチシンポジウム. 4 月. 神戸(2010)
 4. 宇月美和、澤井高志、益田郁子: CPPD 結晶沈着症患者の関節組織における ANK 陽性細胞の特徴. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 第 19 回国際リウマチシンポジウム. 4 月. 神戸(2010)
 5. 及川伸也、鎌滝章央、三又義訓、嶋村 正、澤井高志: Bv8 の関節リウマチ滑膜における発現解析. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 第 19 回国際リウマチシンポジウム. 4 月. 神戸(2010)
 6. 中川倫代、菅野祐幸、澤井高志: EB ウイルス小 RNA 発現 T 細胞株の培養血管内皮への接着. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 第 19 回国際リウマチシンポジウム. 4 月. 神戸(2010)
 7. 菅野祐幸、中川倫代、澤井高志: EB ウイルス小 RNA 発現 T 細胞株の培養血管内皮への接着. 第 99 回日本病理学会総会. 4 月. 東京(2010)
 8. 三浦康宏、千葉隆史、二宮由香里、澤井高志: Sjögren 症候群の小唾液腺組織の炎症学的指標と臨床検査項目との検討. 第 99 回日本病理学会総会. 4 月. 東京(2010)
 9. 鎌滝章央、及川伸也、三又義訓、澤井高志: 新規血管新生因子 Bv8 の関節リウマチ滑膜での発現の検討. 第 99 回日本病理学会総会. 4 月. 東京(2010)
 10. 佐々木信人、山内広平、長島広相、古和田浩子、中館俊英、中村 豊、内海 裕、鈴木奈緒美、秋山貞親、小林 仁、井上洋西、澤井高志: アレルギー性血管炎における血管リモデリングに対するイマチニブの効果. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会. 4 月. 京都(2010)
 11. 澤井高志: RA における骨・軟骨破壊の病理学的機序. 第 18 回リウマチ診療研究会. 9 月. 仙台(2010)
 12. 澤井高志: 関節リウマチにおける軟骨・骨破壊の病理学的解析. 第 59 回東日本整形災害外科学会. 9 月. 盛岡(2010)
 13. 澤井高志: 炎症性関節炎におけるヒアルロン酸の動態. 第 37 回日本肩関節学会. 10 月. 仙台(2010)
 14. 澤井高志: 関節疾患におけるヒアルロン酸の動態—関節リウマチを中心に—. 東北関節疾患研究会. 11 月. 仙台(2010)
 15. 村上賢也、鎌滝章央、嶋村 正、澤井高志: 関節

リウマチにおける CD14 陽性細胞の役割 —蛍光二重染色および電子顕微鏡学的解析— 第 17 回自己免疫疾患研究会. 11 月. 盛岡(2010)

16. 鎌滝章央、石田睦子、村上賢也、宇月美和、澤井高志：ゼラチンコートフィルムを用いた関節液の包括的なゼラチン分解活性測定法の開発. 第 25 回日本臨床リウマチ学会. 11 月. 東京(2010)
17. 澤井高志：関節リウマチにおける骨・軟骨破壊. 第 62 回宮城リウマチ外科研究会. 2 月. 仙台(2011).

(海外)

1. Oikawa S, Kamataki A, Mimata Y, Murakami K, Shimamura T, Sawai T: Angiogenic factor, BV8, is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis, and experimentally up-regulated by TGF- β . Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2010. June. Rome.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

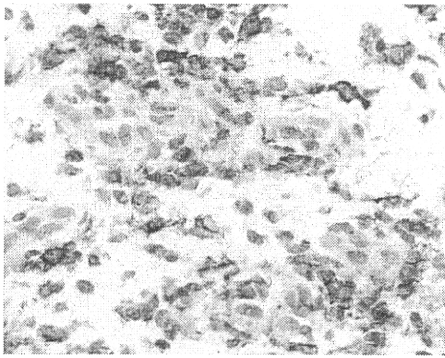


図1 RA滑膜におけるCD14⁺細胞の免疫染色による検出

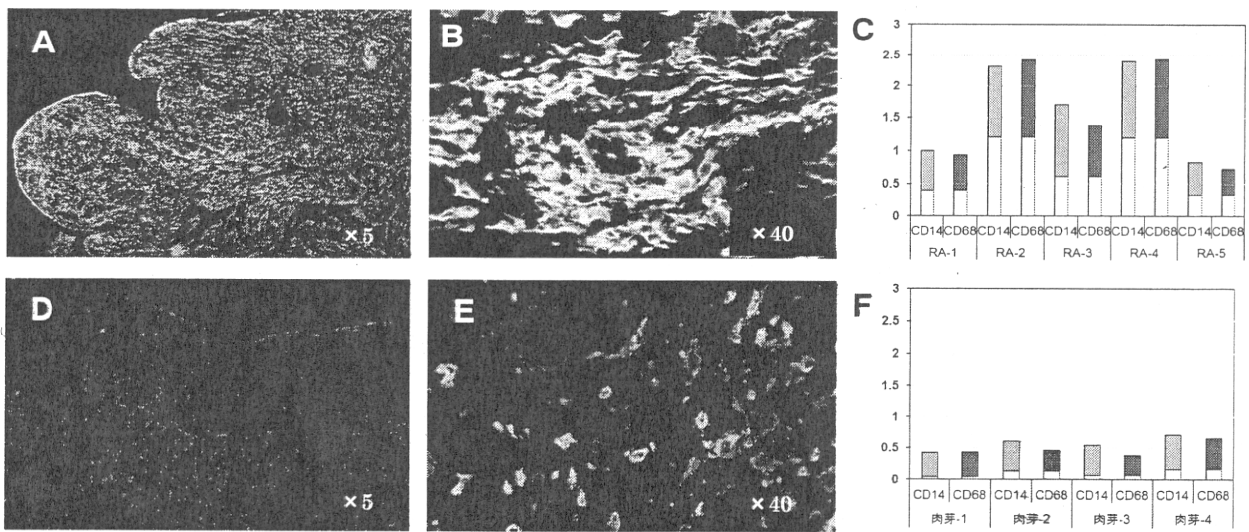


図2 蛍光二重染色によるCD14, CD68 共陽性細胞の解析
RA滑膜(A-C)と非特異的肉芽(D-F)におけるCD14(緑)やCD68(赤)陽性細胞の形態(A,B,D,E)および共陽性細胞の割合(C,F)を解析した。

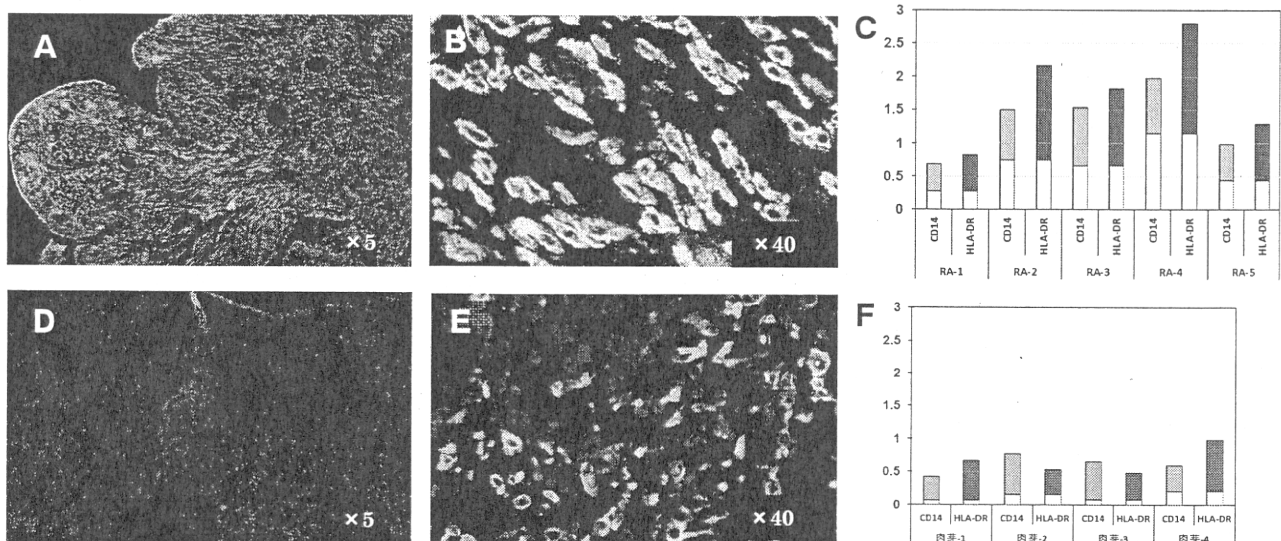


図3 蛍光二重染色によるCD14, HLA-DR 共陽性細胞の解析
RA滑膜(A-C)と非特異的肉芽(D-F)におけるCD14(緑)やHLA-DR(赤)陽性細胞の形態(A,B,D,E)および共陽性細胞の割合(C,F)を解析した。

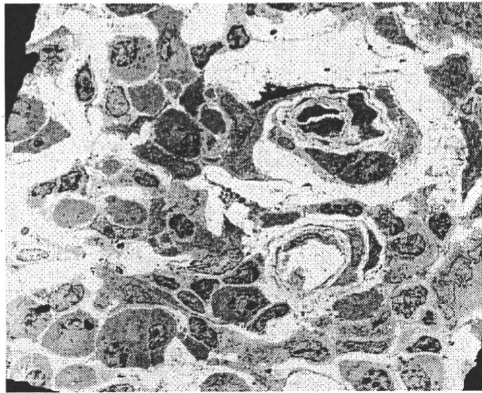


図4 RA滑膜の電顕像

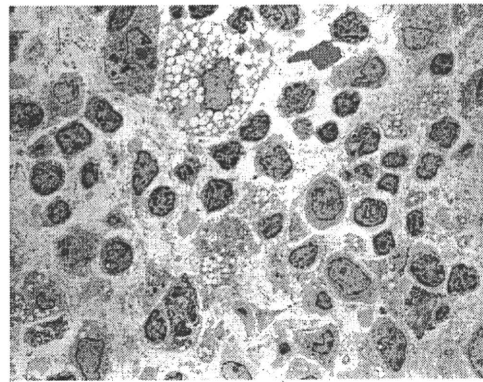


図5 非特異的肉芽組織の電顕像

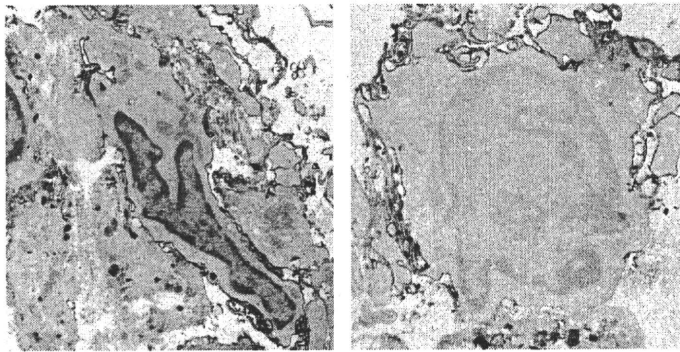


図6 酵素電顕によるCD14⁺細胞の形態の解析

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー-疾患等予防・治療研究事業）
研究分担報告書

アポトーシスと関節炎に関する研究

研究分担者 長田 重一 京都大学大学院医学研究科

研究要旨 死細胞はマクロファージによって貪食・分解される。死細胞の DNA が分解されないとマウスはヒトのリウマチに似た関節炎を発症する。今回、発症した関節では炎症性サイトカインが強く発現していること、関節炎の発症はリンパ球に依存せず、骨髄由来の細胞のみで起こりうることを示した。

A. 研究目的

アポトーシスは細胞の凝縮と断片化、染色体 DNA の分解を伴う過程であり、カスパーゼと呼ばれるタンパク質分解酵素によって進行する。アポトーシス細胞はマクロファージによって貪食・分解されるが、死細胞の DNA はリソソームに存在する DNase II によって分解される。また、赤血球の分化過程で核が排出されるがこの核もマクロファージによって貪食され、DNase II によって分解される。DNase II を発現しないマクロファージはアポトーシス細胞や赤血球からの核を貪食するが DNA を分解できず、大量の未分解 DNA を蓄積する。そのためマクロファージは IFN β を産生、この因子の作用によりマウスは発症途上で死滅する。一方、DNase II 遺伝子と IFN タイプ I 受容体遺伝子とともに欠損するマウスは一見、正常に誕生するが年とともに慢性関節炎を発症する。同じような関節炎は DNase II 遺伝子をマウスの生後、欠損させても観察される。本研究はこのような背景をもとに、DNase II 欠損マウスでの関節炎発症の分子機構を解析した。

B. 研究方法

(1) DNase II 欠損マウス胚由来繊維芽細胞 (MEF) にアポトーシスを起こした胸腺細胞を貪食させるとこの細胞は IFN β を分泌する。この過程に関与する分子を同定するため、400 個のグループに分けたマウス cDNA library (20000 のクローン) を MEF に導入、アポトーシス細胞を貪食させた後、上清中の IFN β を測定、IFN β の分泌を上昇させる遺伝子を探索した。

(2) 関節炎を発症する DNase II 欠損マウスと種々のサイトカイン遺伝子欠損マウス、リンパ球欠損マウスを掛け合わせ、これら遺伝子の関節炎発症に及ぼす影響を検討した。また、関節炎を発症した DNase II 欠損マウスに種々の薬剤を投与し、その効果を検討した。

C. 研究結果

(1) MEF から調製した cDNA ライブラリーから死細胞由来の DNA に応答して IFN β 遺伝子を活性化させる分子として EYA (Eyes absent) を単離した。この分子は本来、転写因子として同定されたが、数年前、チロシン脱リン酸化の活性を持つことが報告された。EYA の組み替え体を動物細胞で作成し、その生化学的解析から、EYA にはチロシン脱リン酸化活性ばかりでなく、スレオニン脱リン酸化活性も存在することを見いだした。この因子は死細胞 DNA ばかりでなく、ウイルスの RNA による IFN β 遺伝子の活性化も促進した。

(2) DNase II 欠損マウスを IL-6, TNF α 遺伝子欠損マウスと掛け合わせるとその関節炎の症状は完全に消失した。また、抗 IL-1 受容体抗体を投与しても関節炎の発症は抑えられた。この際、関節での炎症性サイトカイン遺伝子の発現はほぼ完全に抑えられた。一方、DNase II 欠損マウスの血清中には高濃度の IL-18 が認められるが IL-18 遺伝子を欠損させても関節炎は抑制できなかった。また、リンパ球が産生されない Rag2 遺伝子欠損マウスと掛け合わせると関節炎は悪化した。この際、関節では炎症抑制に作用する IL-10 遺伝子の発現が顕著に減少していた。さらに、ヒトリウマチ患者に用いられている TNF α , IL-1, IL-6 の作用を抑制する抗体やメトトレキシレートは DNase II 欠損マウスの関節炎にも有効であった。

D. 考察

DNase II 遺伝子を欠損したマクロファージでは IFN β や TNF α 遺伝子が活性化されるが、今回その過程は細胞膜上の TLR 受容体を介したシグナル系ではなく、細胞内でのシグナル系が関与していることが明らかとなった。DNase II 遺伝子欠損マウスでは DNA はマクロファージのリソソームに蓄積されており、この DNA がどのように細胞内でのシグナル伝達へ導くのか興味深い。最近細胞内で DNA ウイルスの DNA を認識する分子として DAI, HMGB1, AIM2 などが報告されている。これらの分子が DNase II 遺伝子欠損マウスにおいて DNA 認

識受容体として認識するか検討する必要がある。未分解 DNA による TNF 産生のシグナル伝達経路の解明は関節炎に対する薬剤開発へと導くであろう。

ところで、ヒト関節リウマチの亜種、全身型若年性特発性関節炎では高濃度の血清 IL-18 が認められ、IL-6, TNF α , IL-1 の中和療法が有効である。一方、この関節炎ではリンパ球は関与していないとも考えられている。これらの特徴は DNase II 欠損マウスにおける関節炎とよく似ている。最近、リンパ球の作用を抑える薬剤をヒト関節リウマチの患者に用いる試みがなされている。DNase II 欠損マウスの関節炎は Rag2 遺伝子欠損により悪性化した。このことは、関節炎がリンパ球依存性かどうかにより、抗リンパ球薬剤が全く異なる効果を示す可能性を示しており、抗リンパ球薬剤の投与は注意深く進める必要がある。

E. 結論

未分解の DNA に応答した IFN β 遺伝子の活性化に関与する EYA を同定するとともに、関節炎がリンパ球に依存せず、マクロファージからのサイトカインのみで発症しうることを示す。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki J, Umeda M, Sims PJ & Nagata S (2010) Calcium-dependent phospholipid scrambling by TMEM16F. *Nature*, 468:834-838
2. Kawane K, Tanaka H, Kitahara Y, Shimaoka S & Nagata S (2010) Cytokine-dependent but acquired immunity-independent arthritis caused by DNA escaped from degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:19432-19437
3. Nagata S, Hanayama R & Kawane K (2010) Autoimmunity and the Clearance of Dead Cells. *Cell* 140:619-630
4. Yamaguchi H, et al. (2010) Aberrant splicing of milk fat globule EGF factor 8 gene in human systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol* 40:1778-1785
5. Östberg T, et al. (2010) Protective targeting of HMGB1 in a spontaneous arthritis model. *Arthritis & Rheumatism* 62:2963-2972
6. Nagata, S. (2010) Apoptosis and Autoimmune Diseases. *Ann NY Acad Sci.* 1209:10-16
7. Kitahara Y, Kawane K & Nagata S (2010) Interferon-induced TRAIL-independent cell death in DNase II^{-/-} embryos. *Eur J Immunol* 40:2590-2598
8. Fujii T, Ueda T, Nagata S & Fukunaga R (2010) Essential Role of p400/mDomino Chromatin-remodeling ATPase in Bone Marrow Hematopoiesis and Cell-cycle Progression. *J Biol Chem* 285:30214-30223
9. Nagasaka A, Kawane K, Yoshida H & Nagata S (2010) Apaf-1-independent programmed cell death in mouse development. *Cell Death Differ* 17:931-941

2. 学会発表

1) 国内 12 件

そのうち主なもの

学会発表

1. 長田重一 (平成 22 年 5 月 17 日) 細胞の死と死細胞の貪食 金沢大学がん研究所竣工記念講演会 特別講演 金沢大学 金沢
2. 長田 重一 (平成 23 年 1 月 29 日) アポトーシスと慢性炎症 第 10 回リウマチ性疾患研究会 特別講演 経団連会館 東京
3. 長田 重一 (平成 23 年 3 月 28 日) Apoptosis and Autoimmunity 第 88 回日本生理学会大会 第 116 回日本解剖学会総会合同大会) 特別講演 パシフィコ横浜 横浜

2) 海外

17 件

そのうち主なもの

学会発表

1. Nagata, S. (May 9, 2010) Engulfment and degradation of dead cells, **Organizer, Keynote Address**, The conference of "clearance of dying cells in a healthy and diseased immune system", Jerusalem, ISRAEL
2. Nagata, S. (December 27, 2010) Apoptosis, engulfment, and degradation of dead cells, 2010 **Charles Janeway Lecture** at the Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy, Moscow, RUSSIA
3. Nagata, S. (March 13, 2011) Removal of dead corpses required to prevent autoimmunity, **Key Note Lecture**, The "Death in the Alps" conference, Innsbruck University Conference Center, Obergurgl, AUSTRIA

G. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1 特許取得

1. 国名：米国 出願日：2010年9月1日
発明の名称：Method of screening a blood coagulation modulator
出願人：京都大学
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
新聞、テレビ等での報道
1. 平成 22 年 10 月 26
日本経済新聞、読売新聞、京都新聞 他
「関節リウマチ 子供発症 仕組み解明」
2. 平成 22 年 11 月 25 日
毎日新聞、読売新聞、京都新聞 他
「止血の「引き金」たんぱく質特定」

厚生労働科学研究費補助金
「関節リウマチ・骨粗鬆症の重症化防止治療開発研究」班
分担研究報告書

RAに対する脂肪細胞分泌因子（アディポネクチン）の抗炎症・骨吸収抑制作用検討と
治療薬開発に関する研究

分担研究者 下村伊一郎 大阪大学内分泌代謝内科学教室 教授

研究要旨

脂肪組織分泌因子であるアディポネクチンは、in vivoでは関節炎モデルマウスに過剰発現させると関節炎の発症が抑制され、in vitroでは破骨細胞の増殖・分化・食食能が抑制される。RA発症時には関節軟骨骨表面に補体が沈着するが、アディポネクチンは補体活性に対する作用は認めないが、C1qと結合することで炎症抑制作用を発揮する可能性が示された。

A. 研究目的

脂肪組織分泌因子であるアディポネクチンはマクロファージや血管内皮に対して抗炎症作用を有することが報告されている。我々はH20年度の研究でアデノウイルスによるアディポネクチンの過剰発現によって、コラーゲン誘導性の関節炎モデルマウスにおいて関節炎の重症化が抑制されることを見出した。さらに、このモデルマウスでは軟骨表面への補体の沈着が抑制されていた。本研究の目的はアディポネクチンの補体に対する直接的な作用を明らかにすることで、アディポネクチンの関節炎重症化抑制機構を解明し、治療薬の開発を目指すことである。

B. 研究方法

アディポネクチン欠損マウスおよびコントロールマウスの血清を用いての補体活性を測定しする。補体活性測定法として、羊赤血球を用いたCH50法及びreactive lysis法を用いる。

C. 研究結果

アディポネクチンはN末端にコラーゲンドメイン、C末端にグロブライドメインを有し、補体C1qとドメイン構造が類似する。ヒト血清を対照として、マウス血清を用いた補体活性の測定を行った。Reactive lysis法として羊赤血球に対してザイモサン存在下に血清を添加し、5時間後の溶血を測定した。ヒトにおいては89%の溶血を認めた条件において、マウス血清では17-34%と低い溶血であった。コントロールマウスは平均27%±6%の溶血に対してアディポネクチンKOマウスでは23%±7%の溶血であり、有意な差を認めなかった。アディポネクチン蛋白を固層化したプレートに対

するC1q蛋白との結合を測定したところ、アディポネクチンとC1qは濃度依存性の結合がみられたが、アディポネクチン添加による結合抑制効果は認めなかった。また、C1qと抗原抗体複合体の結合に対するアディポネクチンの抑制作用を検討したが、結合したC1q、C3に対する阻害効果は認めなかった。

D. 考察

アディポネクチンを過剰発現することで関節軟骨表面での補体結合、活性化が抑制されたことから、アディポネクチンと補体の相互作用を解析した。前回の研究からアディポネクチンは補体C1qと結合することが示された。しかし、アディポネクチンを欠損した血清において補体活性の変化は示されなかった。C1qは多機能な分子であり、食食促進作用も有しており、このような補体活性化以外の作用に対して、アディポネクチンの及ぼす作用を解析する必要がある。

E. 結論

アディポネクチンの補体活性化に対する作用は認められなかった。しかし、アディポネクチンはC1qと構造的に類似しており、さらに直接的に結合する。以上のことから、補体活性化以外のC1qの機能に対して、アディポネクチンが作用する可能性が示唆された。

F. 研究発表

記載事項なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

記載事項なし