

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1653 号

Inhibition of each module of connective tissue growth factor as a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis

(CTGF 各 module 阻害による新規関節リウマチ治療の可能性の検討)

宮下 知子 (みやした ともこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

以前我々は結合組織成長因子(connective tissue growth factor; CTGF)阻害による関節リウマチ(RA)治療の可能性を報告した。この CTGF は insulin-like growth factor-binding protein, von Willebrand factor type C repeat, thrombospondin type 1 repeat, and carboxyl-terminal (CT) の 4 つのモジュールから構成されている。これらの CTGF 各モジュールと RA の関連性については未だ不明である。

今回我々は CTGF 各モジュールの阻害による新規 RA 治療の可能性について検討した。正常ヒト末梢血より CD14 陽性細胞を単離し、m-CSF/RANKL 存在下に recombinant CTGF を添加し破骨細胞への分化誘導と抗 CTGF 各モジュール抗体の添加による阻害を TRAP 染色で観察した。また正常ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用い、recombinant CTGF 添加による血管新生と抗 CTGF 各モジュール抗体の添加による阻害を tube formation 法で測定した。さらにヒトの滑膜繊維芽細胞株である MH7A を TNF α で刺激し、CTGF 各モジュール抗体を投与し、PCR 法で CTGF、MMP3、炎症性サイトカインの発現を検討した。CD14 陽性細胞は mCSF/RANKL 存在下に recombinant CTGF 添加により破骨細胞の分化の亢進を認め、抗 CTGF 各モジュール抗体の添加により阻害された。HUVEC を用いた tube formation assay では recombinant CTGF 添加により血管新生を認め、抗 CTGF 各モジュール抗体の添加により阻害された。ヒト滑膜繊維芽細胞株を TNF α で刺激すると CTGF、MMP3 の発現亢進を認め、抗 CTGF1, 3, 4 module 抗体で抑制された。

以上の結果より CTGF は RA において破骨細胞の分化誘導を亢進させ、滑膜組織における血管新生を促進させていることが判明した。また抗 CTGF 各モジュール抗体により破骨細胞の分化誘導、血管新生が阻害されたことより RA の新規治療としての可能性が示唆された。