

免疫制御膜表面分子Tim-3を介する破骨細胞分化制御： 炎症性骨破壊におけるTim-3/galectin-9システムの 関与

森山，加奈子

<https://hdl.handle.net/2324/1441142>

出版情報：九州大学，2013，博士（歯学），課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



論文審査の結果の要旨

免疫制御膜表面分子 Tim-3 を介する破骨細胞分化制御：炎症性骨破壊における Tim-3/galectin-9 システムの関与

マクロファージは生体防御、特に自然免疫の最前線で活躍しており、体内でアポトーシスなどにより死滅した細胞はマクロファージにより速やかに処理される。また、感染により細胞内寄生菌を包含したマクロファージはヘルパーT細胞であるTh1細胞によって処理される。Tim-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain 3)はTh1細胞が特異的に発現する細胞表面マーカーとして発見された分子で、生体防御において重要な働きをすることが明らかとなっている。細胞内寄生菌を保有するマクロファージはTim-3のリガンドであるgalectin-9を大量に分泌し、その周辺に集まってきたTh1細胞を刺激してマクロファージに作用する因子を分泌させる。その結果、マクロファージが活性化され、細胞内寄生菌が除去される。歯周病や関節炎では炎症性の骨吸収・骨破壊が起こるが、Th1細胞等がこれらの慢性炎症の制御においても重要であると考えられている。galectin-9が炎症を抑制することが報告されているが、骨吸収担当細胞である破骨細胞分化における役割については不明の点が多い。また、Tim-3の骨破壊への関与や破骨細胞やその前駆細胞での発現についても不明の点が多い。そこで本研究は、炎症性骨破壊の制御におけるTim-3/galectin-9のシステムの関与を明らかにすることを目的に以下の実験を行った。

ヒト関節リウマチの動物モデルであるアジュバント関節炎ラット(AAラット)において、距腿関節周囲の骨において著しい骨破壊が認められた。この炎症性骨破壊部位に観察される骨髓腔内の広範囲に渡って多数のTim-3陽性細胞が認められ、骨破壊部位にTh1細胞等が多数存在することが示唆された。正常ラットの同部位でのTim-3の発現を検討したところ、Tim-3の発現が酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ(TRAP)陽性細胞にしばしば一致して認められ、正常ラットでは破骨細胞(あるいはその前駆細胞)そのものがTim-3を発現する可能性が示唆された。そこで、RAW-D細胞及び骨髓細胞を用いた試験管内破骨細胞分化系においてTim-3の発現を免疫染色法により検討したところ、多核の破骨細胞及び単核の前駆細胞がTim-3陽性であった。また、RAW-D細胞及びマウス骨髓細胞を用いた破骨細胞分化系においてTim-3の遺伝子発現が認められた。さらにウエスタンブロット法によりTim-3蛋白質の発現が検出され、破骨細胞及びその前駆細胞がTim-3を発現することが明らかになった。galectin-9の試験管内での破骨細胞分化に対する影響を検討したところ、糖鎖結合部位を介してgalectin-9が破骨細胞分化を顕著に抑制した。さらに、AAラット距腿関節近傍にgalectin-9を投与したところ、骨破壊が有意に抑制された。

以上、本研究から破骨細胞及びその前駆細胞がTim-3を発現し、リガンドであるgalectin-9によりその分化が制御されることが明らかになった。炎症性骨破壊においてTim-3/galectin-9の制御システムが作動しており、炎症と骨破壊に対して重要な調節系として機能することが強く示唆された。従って、博士(歯学)の学位授与に値する。

博士學位論文審査結果の要旨及びその担当者

(ふりがな) 氏 名	もりやま かなこ 森山 加奈子				
論文調査委員	主 査	九州大学	中西 博	教 授	
	副 査	九州大学	赤峰 昭文	教 授	
	副 査	九州大学	平田 雅人	教 授	