

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 259 号	学位申請者	寶来 直人
審査委員	主査	谷本 昭英	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	有馬 直道	副査 古川 龍彦
	副査	池田 龍二	副査 永井 拓

**Muscle wasting associated with pathologic change is a risk factor for the exacerbation of joint swelling in collagen-induced arthritis in cynomolgus monkeys**

(カニクイザルコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて病理変化を随伴する筋萎縮は関節腫脹増悪の危険因子である)

関節リウマチは慢性的かつ全身性の自己免疫疾患であり、関節破壊を伴う関節腫脹が特徴的な所見として知られている。関節所見と同様にリウマチ性悪液質として知られる骨格筋量低下による機能不全（筋力の低下）も関節リウマチ患者の QOL を低下させる主要な合併症として知られているが、この機序は十分に解明されていない。そこで学位申請者らは、関節リウマチに近似の病態を有するカニクイザルコラーゲン誘発関節炎（collagen-induced arthritis : CIA）モデルを用いて、骨格筋の病変を光学顕微鏡、電子顕微鏡、特殊染色を用いた形態観察によって明らかにし、これら変化に関わる原因を考察するために血液生化学、サイトカイン測定、血清コルチゾルを測定すると同時に、ピモニダゾール投与により骨格筋における嫌気性変化の検出ならびにマイクロアレイにより病理組織学的検査でみられた変化の原因を考察した。また、骨格筋障害関連のパラメータ（血清クレアチニン、血清 CPK、体重）と関節腫脹との関連についても相関解析により検討した。

その結果、以下の知見が明らかになった。

- 1) サル CIA モデルの骨格筋において光学顕微鏡で変性及び萎縮性変化を主体とする病理組織学的所見、電子顕微鏡でミトコンドリア及び空胞の増加、Zバンドの不整が観察された。
- 2) ATPase 染色等の特殊染色によってこの筋障害は赤筋（I型筋繊維）と比較して白筋（II型筋繊維）を主体とする変化であることが明らかとなり、ピモニダゾール投与実験により低酸素の関与が示唆された。
- 3) マイクロアレイ、Western blot、免疫染色によって筋細胞核内において NF- $\kappa$ B や NFIL6 などを下流に持つ転写因子である C/EBP- $\beta$  の発現が確認され、同じタイミングで血清コルチゾルの増加がみられた。
- 4) 骨格筋量を反映する血清クレアチニン値が関節腫脹と逆相関 ( $R = -0.799$ ) を示した。

本研究は、ヒトの関節リウマチに類似したカニクイザルの CIA モデルを用いて、リウマチ性悪液質の病態とその原因について検討した。その結果、低栄養性起因ではない骨格筋量の減少が主因と考えられる体重減少がみられ、骨格筋量の減少が関節腫脹を増悪させる可能性が示唆された。従来のリウマチ治療では関節病変がターゲットになっていたが、本研究で得られた結果から、骨格筋も治療対象になりうる可能性を考察した点は非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。