

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Adenosine inhibits TNF α -induced MMP-3 production in MH7A rheumatoid arthritis synoviocytes via A_{2A} receptor signaling

(アデノシンは A_{2A} 受容体シグナルを介して MH7A 関節リウマチ滑膜細胞における TNF α 誘導性 MMP-3 産生を抑制する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 器官・代謝制御 系

臨床検査医学 (指導教授 小柴 賢洋)

氏 名 小西 弘江

関節リウマチ (RA) の原因は不明であるが、腫瘍壊死因子 α (TNF α)、IL-6 などの炎症性サイトカインが病態に関与している。炎症性サイトカイン刺激により滑膜細胞はマトリックスメタロプロテアーゼ 3 (MMP-3) を産生する。MMP-3 は II、III、IV、IX、X 型コラーゲン、プロテオグリカン、フィブロネクチン、ラミニン、エラスチンなど広汎な細胞外マトリックスタンパク質を分解するのみならず、MMP-1、MMP-7、MMP-9 などの他の MMP を活性化しマトリックスのタンパク質分解を増幅させる。そのため RA における関節破壊に大きく寄与していると考えられている。

RA 治療のアンカードラッグであるメトトレキサート (MTX) は、炎症局所での細胞外アデノシンを増加させ細胞表面アデノシン受容体 (AdoR) を介して抗リウマチ作用を発揮すると報告されているが、滑膜細胞における機能は不明である。AdoR には A₁、A_{2A}、A_{2B}、A₃ の 4 種があり、いずれも G タンパク質と共役し細胞内 cAMP を介して様々な細胞機能を調節している。MTX 治療が奏功した RA 患者で CRP が陰性化しても MMP-3 濃度が陰性化しないこともしばしば観察されるため、ヒトリウマチ滑膜細胞株 MH7A を用いて滑膜細胞における TNF α 刺激による AdoR の発現や MMP-3 産生に対する AdoR シグナルの影響を詳細に検討した。

MH7A 細胞は 4 種類の AdoR の mRNA とタンパク質をすべて発現していたが、TNF α 刺激により細胞質中の A_{2A} AdoR mRNA と膜画分中の A_{2A} AdoR タンパク質の発現が濃度依存的に増加した。A_{2A} AdoR アゴニストである HENECA は濃度依存的に細胞内 cAMP を増加させ G_s を介してアデニルシクラーゼ (AC) と機能的に結合していた。TNF α 刺激により MH7A 細胞からの MMP-3 産生は著しく増加し HENECA はこれを部分的かつ用量依存的に抑制した。dbcAMP 処理でも同様に TNF α 刺激による MMP-3 産生を部分的に抑制された。さらに選択的 A_{2A} AdoR アンタゴニスト ZM241385、あるいは AC 阻害薬 SQ22536 の前処理により HENECA の抑制効果がキャンセルされたことから、Ado による MMP-3 産生抑制は A_{2A} AdoR/G_s/AC シグナル伝達を介した反応であることが示された。シグナル伝達系の解析では、TNF α は p38 MAPK および ATF-2 のリン酸化を誘導したが、HENECA は p38 MAPK および ATF-2 のリン酸化を抑制した。以上の結果から A_{2A} AdoR/G_s/AC/cAMP を介したアデノシンシグナルは、p38 MAPK/ATF-2 活性の阻害により TNF α 誘発 MMP-3 産生を部分的に抑制すると結論づけられた。

今回、滑膜細胞に発現している A_{2A} AdoR について詳細に分子生物学的、薬理的に検討することにより、その機能の一端のみならず臨床的にみられる現象のメカニズムが明らかとなった。