

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	小西 弘江
論文担当者	主査 橘 俊哉
	副査 北岡 志保
	副査 小山 英則
学位論文名	<p>Adenosine inhibits TNFα-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)</p>
<p style="text-align: center;">論文審査の結果の要旨</p> <p>関節リウマチ (RA) では TNFα、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 MMP-3 を産生する。MMP-3 は細胞外マトリックスタンパク質を分解するのみならず、他の MMP を活性化し、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 (Ado) 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 G タンパク共役型 4 種類があり、アデニルシクラーゼ (AC) 活性化を介して細胞内 cAMP を増加させ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しばしば観察される。そこで、ヒトリウマチ滑膜細胞株 MH7A を用いて滑膜細胞における TNFα 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 A_{2A} AdoR mRNA と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 を増加させた。TNFα 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 TNFα 刺激による MMP-3 産生を部分的に抑制された。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。Ado による MMP-3 産生抑制は A_{2A} AdoR/Gs/AC/cAMP シグナル伝達を介した反応であることが示された。またシグナル伝達系の解析では、TNFα は p38 MAPK および ATF-2 のリン酸化を誘導し、HENECA は p38 MAPK および ATF-2 のリン酸化を抑制した。Ado の効果は、p38 MAPK/ATF-2 活性を介していると考えられた。本研究は滑膜細胞に発現している A_{2A} AdoR が TNFα 刺激による MMP-3 産生に部分的に抑制に働いていることをその細胞内シグナルを含めて解明した有意義な知見であり、学位授与に値すると判断した。</p>	