

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称      博士 (医 学)      氏 名 河野 通仁

主査 教授 佐邊 壽孝  
審査担当者 副査 教授 野口 昌幸  
副査 教授 大場 雄介  
副査 教授 岩崎 倫政

### 学 位 論 文 題 名

線維芽細胞様滑膜細胞における Ras guanine nucleotide-releasing protein 4 の増殖促進作用に関する研究

(The synovial proliferative effect of Ras guanine nucleotide-releasing protein 4 in fibroblast-like synoviocytes)

本論文は、難治性関節リウマチ(RA)の病態原因を明らかにし、その治療法を探索しようとするものである。RA の治療には、既に幾つかの有効な薬剤があるが、約 3 割の患者は不応答であり、RA 病態の学問的理解が未だ不十分である事が示唆される。滑膜組織表層には線維芽細胞様滑膜細胞(FLS)が存在する。RasGRP4 は Ras に対する GEF の一つである。本論文では、Cadherin-11 陽性 FLS に RasGRP4 が発現することを見出し、特に RA 患者滑膜表層重層化部に高発現し、OA 患者と比較しても有意に発現亢進していることを明らかにした。FLS の初代培養系実験から、RasGRP4 が TNF $\alpha$  による FLS の増殖に深く関与する事、Lewis ラットを用いた動物実験から siRNA 法により RasGRP4 の発現を抑制する事が足関節滑膜炎を改善できることも示した。

審査にあたり、野口教授から、RasGRP4 阻害の FLS 以外の細胞への影響について質問があり、申請者は現在当該 siRNA のラット全身投与実験を行っているが、RasGRP4 の発現細胞は限定的あること、RasGRP4 欠損マウスでは奇形などは認められていないことを回答した。大場教授からは FLS における RasGRP4 の splicing 異常について質問があり、調べた限り FLS における当該異常は認められていないと回答した。RasGRP4 の knockdown による Ras の下流への影響についても質問があり、ERK 活性低下を観察しており今後さらに検討をすすめていく予定であると回答した。岩崎教授からは RasGRP4 高発現患者の予想方法はあるかという質問があり、現時点では困難であるが検討すると回答した。佐邊教授から、RasGRP4 高発現 FLS の増殖が TNF 依存的であることの分子機構や、そのような FLS の IL6 応答性に関して質問があり、これらも今後の検討課題であると認識された。

本論文は、RasGRP4 が難治性 RA の新たな治療標的になる可能性を強く示唆したものであり、今後の RA 治療の進展に大きく寄与するものと期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。