

# A crucial role of L-selectin in C protein-induced experimental polymyositis of mice

著者	大石 京介
著者別表示	Oishi Kyosuke
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4090号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2014-06-30
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/42043">http://hdl.handle.net/2297/42043</a>

doi: <https://doi.org/10.1002/art.38630>



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

報告番号

受付番号 甲第 2435 号 氏名 大石 京介

論文審査担当者 主査 中尾 眞二

副査 向田 直史

和田 隆志



学位請求論文

題 名 **A crucial role of L-selectin in C protein-induced experimental polymyositis of mice**

掲載雑誌名 Arthritis & Rheumatology 2014 年掲載予定

多発性筋炎は自己免疫性の慢性炎症性疾患であり、四肢の近位筋を中心に筋力低下を生じる。多発性筋炎の病態は不明な点が多いが、CD8 陽性 T 細胞が重要な役割を果たすとされる。最近、マウスに骨格筋の架橋蛋白である C protein を免疫することにより筋炎を惹起する C protein-induced myositis (CIM)モデルが開発された。このモデルでは主に CD8 陽性 T 細胞が筋に浸潤するため、多発性筋炎のモデルとされている。L-selectin や intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)は白血球が血管内から血管外へ移行する際に重要な役割を果たす接着分子であり、その役割は疾患モデルごとに異なる。本研究では、CIM における L-selectin と ICAM-1 の役割を各々のノックアウトマウスを用いて検討した。さらにこれらの接着分子が多発性筋炎の治療における標的となり得るかどうかについても検討した。得られた結果は以下のように要約される。

1. 野生型マウス、L-selectin 欠損マウス、ICAM-1 欠損マウス、L-selectin/ICAM-1 二重欠損マウスに CIM を惹起し、筋組織の Hematoxylin-Eosin (HE)染色により各マウスにおける筋炎の程度を比較したところ、L-selectin 欠損マウスと L-selectin/ICAM-1 二重欠損マウスでは、野生型および ICAM-1 欠損マウスに比べて筋炎の程度は軽度であった。免疫組織学的な検討では、筋組織内の T 細胞、好中球、マクロファージの浸潤が L-selectin 欠損マウスでは野生型マウスに比して著減していた。
2. T 細胞における L-selectin の発現が CIM の惹起に必要なかどうかを調べるため、野生型マウスの脾臓から T 細胞を分離し、L-selectin 欠損マウスに移入したところ、野生型に比してやや軽症ではあるが、CIM が惹起された。
3. 野生型マウスに CIM を惹起してから、L-selectin と P-selectin の阻害剤である dendritic polyglycerol sulfate を投与したところ、コントロール群に比べて有意に筋炎が軽減した。

本研究の結果から、多発性筋炎モデルである CIM において、T 細胞上の L-selectin 発現が重要であることが明らかになった。さらに、L-selectin が多発性筋炎の治療標的となり得ることが示唆された。

本研究は多発性筋炎モデルにおける L-selectin の重要性、及び L-selectin が多発性筋炎の治療標的となり得る可能性を初めて明らかにしたものであることから学位に値すると判断された。