

## 博士論文要約

### 主論文題名

A crucial role of L-selectin in C protein-induced experimental polymyositis of mice  
Arthritis & Rheumatology 2014 (in press)

専攻部門 循環医科学専攻血管新生・結合組織代謝学  
氏名 大石 京介  
(主任教員 竹原和彦教授)

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ことが報告されている。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考えられている。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る。前者は主に白血球表面に、後者は主に血管内皮表面に存在する。これら接着分子の役割は疾患モデルごとに異なっていることが知られている。

本研究では、CIM における L-selectin と ICAM-1 の役割について検討した。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。

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 を惹起したところ、L-selectin 欠損マウス、L-selectin/ICAM-1 二重欠損マウスで筋炎の重症度は著しく軽減していた。一方、ICAM-1 欠損マウスでも筋炎は減弱していたが、野生型マウスと有意差はなかった。また、L-selectin 欠損マウスでは筋組織における T 細胞、好中球、マクロファージいずれの浸潤も著しく減少していた。以上の結果から、L-selectin は ICAM-1 に比べて CIM の惹起に重要であると考えられた。次に T 細胞における L-selectin の発現が CIM の惹起に重要であるかどうかを調べるため、T 細胞の移入実験を行った。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て CIM を惹起したところ筋炎が誘導された。したがって、T 細胞における L-selectin の発現が CIM の発症に重要であると考えられた。最後に、L-selectin が CIM の治療の標的になり得るかどうかについて、L-selectin と P-selectin の阻害剤である dendritic polyglycerol sulfated (dPGS) を用いて検討した。野生型マウスに CIM を惹起してから dPGS を投与した群では、コントロール群に比べて有意に筋炎が軽減した。したがって、L-selectin は CIM における治療の標的となり得ることが示唆された。

以上より、多発性筋炎のモデルであるマウス CIM モデルにおいて、L-selectin はその発症に重要な役割を果たしていることが明らかになった。さらに、L-selectin は多発性筋炎の治療標的となり得ることが示唆された。