

論 文 要 旨

Possible involvement of matrix metalloproteinase-3 in the pathogenesis of
macroprolactinaemia in some patients with rheumatoid arthritis

(関節リウマチ患者におけるマクロプロラクチン血症の病因とMMP - 3との関係)

関西医科大学整形外科学講座
(指導：飯田 寛和教授)

足立 崇

目的

マクロプロラクチンは主にプロラクチン (PRL) と PRL 自己抗体の免疫複合体からなるが、PRL 自己抗体産生機序は不明である。関節リウマチ (RA) は整形外科領域で扱う代表的自己免疫疾患である。PRL が免疫賦活作用を有することから、RA の病因や活動度と PRL の関連も指摘されている。今回、RA における炎症マーカーの一つである MMP-3 および RA 特異的自己抗体である抗 CCP 抗体とマクロプロラクチンとの関係を、RA 患者血清を用いて検討した。PRL 分子が MMP-3 で翻訳後修飾を受けて新たな抗原決定基が出来き、それが PRL 自己抗体産生につながるのではないかという仮説を立て実験を行った。

材料と方法

1987 年の ACR (アメリカリウマチ学会) が提唱した RA 診断基準を満たす患者 238 人 (男性 38 人、女性 200 人、平均年齢 60.7 ± 12.5 歳) と Control 群 302 人を対象とした。Control 群は、RA 患者と年齢および性別がほぼ同等の elderly control 群 83 人 (男性 14 人、女性 69 人、平均年齢 59.4 ± 2.4 歳) と young control 群 219 人 (男性 34 人、女性 185 人、平均年齢 29.4 ± 2.6 歳) に分けて比較検討した。PRL 濃度は超高感度酵素免疫測定法で測定した。マクロプロラクチン血症のスクリーニングは、ポリエチレングリコール (PEG) 法で、確認はゲル濾過法でおこなった。更に、抗 CCP 抗体と RA の炎症マーカー (MMP-3、CRP、赤沈) との関連性を調べるとともに、MMP-3 による PRL 消化を western blotting 法にて検討した。

結果

RA 患者におけるマクロプロラクチン血症の頻度 (15/238 ; 6.3%) は、young control 群 (5/219; 2.3%) に比べ有意 ($P=0.036$) に高値であったが、elderly control 群 (5/83 ; 6.0%) とは有意差を認めなかった。RA 患者において、MMP-3 高値症例におけるマクロプロラクチン血症の頻度 (9.68%) は MMP-3 正常症例の頻度 (2.63%) より有意に高かった ($P=0.025$)。対照 2 群間における MMP-3 値を比較すると、elderly control 群で younger control 群より有意に高値であった。RA 特異的自己抗体である抗 CCP 抗体価および炎症マーカー (CRP、ESR) は、PRL 自己抗体価と有意の相関を示さなかった。血清 PRL 値を RA 群と対照群で比較検討したところ、RA 群では elderly control 群に比べ有意に total PRL 値も free PRL 値も高値を示した ($P < 0.001$)。PRL を MMP-3 で消化したところ、23kDa の PRL から 12kDa~17kDa の PRL フラグメント (Vasoinhibins) が新たに生成し、そのアイソフォームの割合は MMP-3 の濃度依存的に変化した。

考察

今回の検討で、RA 患者において MMP-3 高値群におけるマクロプロラクチン血症の頻度が MMP-3 正常群より高いことが明らかとなった。これは、マクロプロラクチンの生成、すなわち PRL 自己抗体産生に MMP-3 が関与する可能性を示唆している。実際、今回 MMP-3 によって 12kDa~17kDa の PRL フラグメント (Vasoinhibins) の産生を確認することができた。新たなペプチド断片がエピトープとなって自己抗体が作られ、それが親の 23kDaPRL と交叉反応してマクロプロ

ロラクチンを形成する可能性がある。RAにおけるマクロプロラクチン血症の頻度が年齢と性比を一致させた elderly control と有意差がなかったことに関して、elderly control の MMP-3 値が younger control より高値であったことを考慮すると、加齢によって MMP-3 を含む種々のプロテアーゼ活性が高くなることと関係する可能性が示唆される。さらに今回、total PRL も free PRL も RA 患者の方が同年齢の elderly control より高値であることが明らかとなった。PRL が、RA などの自己免疫疾患の病態形成に関与している可能性を示唆する所見として注目される。