

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	福岡あゆみ
論文題目	BALB/c <i>Fas</i> ノックアウトマウスで見いだした新規 Th2 型免疫細胞の解析		
(論文内容の要旨)			
<p>FasはTumor Necrosis Factor受容体スーパーファミリーに属し、アポトーシスの誘導に重要な役割を果たしている細胞表面レセプター分子である。Fasは特に自己反応性免疫細胞の除去に寄与しており、<i>Fas</i>ノックアウトマウス (<i>Fas</i>^{-/-}) や<i>Fas</i>変異マウスは自己免疫疾患を発症する。しかし、その症状の重篤度はマウスの遺伝的バックグラウンドに依存することが知られている。申請者の所属する研究室でBALB/cバックグラウンドの<i>Fas</i>^{-/-} (BALB/c <i>Fas</i>^{-/-}) マウスを作製したところ、重篤な自己免疫疾患に加えアレルギー性炎症を伴った眼瞼炎の発症が認められた。また、BALB/c野生型 (WT) マウスと比較して極めて高濃度のIgG1抗体 (IgG1) およびIgE抗体 (IgE) が血中で検出された。</p> <p>本研究で申請者は、IgG1 およびIgE産生の上昇に関与する細胞の探索を実行した。そして、抗CD40抗体およびIL-4存在下にB細胞からのIgG1およびIgE産生を促進する新しい細胞をBALB/c<i>Fas</i>^{-/-}マウスの脾臓内で同定し、F-NH (Fas-expressing natural helper) 細胞と名付けた。この細胞はlineage markerを発現しておらず、Thy-1 とSca-1を発現している点から、natural helper細胞等のTh2型自然リンパ球系細胞と類似していると考えられた。しかし、Th2型自然リンパ球系細胞の重要なマーカーである c-Kit、CD127 およびIL-33レセプターを発現せず、IL-18レセプターα鎖を発現していることから既知のTh2型自然リンパ球系細胞とは異なる細胞であることが示唆された。またF-NH細胞では、B細胞との共培養やIL-18の刺激により、Th2サイトカインの産生が認められた。WTマウスにおいてもF-NH細胞は存在し、Fasの発現やIgE産生の促進作用が認められた。また、F-NH細胞のFasを刺激することによってアポトーシスが誘導された。これらの結果から、F-NH細胞は新規のTh2型免疫細胞であり、Fasを介したアポトーシスの欠損によりF-NH細胞が増加することに起因してIgE濃度が上昇し、アレルギー性炎症の誘導に繋がる可能性が示唆された。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

BALB/c マウスの遺伝的背景下の Fas ノックアウト (KO) マウスが IgG1 と IgE を高発現するという既に明らかになっていた系を解析し、IgE 高産生の原因となる新しい細胞 F-NH 細胞を見いだした研究である。本研究では、研究を論理的に進め、その帰結するところとして F-NH 細胞を見いだしている。FasKO マウスと RAG2KO マウス (分化した B 細胞と T 細胞が存在しない) を交配したマウスと、放射線を照射したワイルドタイプマウスとの間で様々な骨髄キメラマウスを作製し解析することによって、FasKO マウスにおいて B 細胞に作用して IgG1 と IgE を高産生させる細胞が T 細胞や B 細胞ではない骨髄由来細胞であることをまず示した。そして、T 細胞や B 細胞でない骨髄由来細胞を詳細に探索することにより、IgE 産生を増強させる活性を有する F-NH 細胞を見いだすことに成功した。このように、論理的に研究を進展させて、成果をあげた点は高く評価できる。さらに、F-NH 細胞は近年見いだされ注目されている Th2 型自然リンパ球系細胞と類似した性質を有するが、これら既知の Th2 型自然リンパ球系細胞と F-NH 細胞は異なる種類の細胞であることを証明し、新しい細胞種として F-NH 細胞を見いだすことに成功したことは評価に値する。既知の Th2 型自然リンパ球系細胞は IL-33 などのサイトカインの刺激によって活性を発揮するが、F-NH 細胞はサイトカイン刺激だけでなく、抗体を産生する B 細胞と直接接触することによって活性化され、B 細胞からの IgE 産生を増強させることができることも示している。この結果は、F-NH 細胞が B 細胞と共存し直接接触することによって、B 細胞からの IgE 産生を高める活性を発揮することことを示している。このような活性は既知の Th2 型自然リンパ球系細胞では報告されておらず、興味深い。また、*in vivo* で F-NH 細胞が IgE 産生の増強機能を発揮できる可能性を強く示唆する結果でもある。さらに、F-NH 細胞が FasKO マウスにだけ存在するのではなく、ワイルドタイプマウスにも存在し、Fas の刺激でアポトーシスによって除去されることを示している。この結果は、F-NH 細胞の機能が亢進してアレルギー疾患等を発症させないように制御される機構の存在を示唆しており、恒常性維持機構の観点から意味深い。今後は、マウスにおける様々なアレルギー疾患モデルでの F-NH 細胞の機能や、ヒト F-NH 細胞の同定とヒトアレルギー疾患への関与を解析していくことが強く期待される。このように、本研究は論理性と独自性をもって新しい発見をなしとげ、今後の発展を強く期待させるものであり、本論文は博士 (生命科学) の学位論文として価値あるものと認めた。また、平成 25 年 1 月 31 日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日