

氏名	よし だ たく 吉 田 卓
学位(専攻分野)	博 士 (生命科学)
学位記番号	生 博 第 113 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	生 命 科 学 研 究 科 高 次 生 命 科 学 専 攻
学位論文題目	PD-1 欠損による自己免疫疾患マウスモデルを用いた自己免疫感受性遺 伝子座の解析
論文調査委員	(主 査) 教 授 湊 長 博 教 授 稲 葉 カ ヨ 教 授 清 水 章

論 文 内 容 の 要 旨

B7-CD28 ファミリーに属する免疫抑制補助シグナル分子 PD-1 (*Pdcd1*) を欠損したマウスは、C57BL/6 背景では SLE 様の自己免疫疾患を、BALB/c 背景では拡張型心筋症を発症する。しかしながら、これら 2 種類のマウス系統において、PD-1 欠損により異なった種類の自己免疫疾患が惹起される理由は未だ解明されていない。今回の研究では、I 型糖尿病自然発症モデルである NOD マウスに PD-1 欠損を導入し作製した NOD-*Pdcd1*^{-/-} マウスが、膵臓 islet 浸潤 T 細胞の Th1 免疫応答の亢進とともに全個体が早期に糖尿病を発症したことから、PD-1 欠損と協調して糖尿病の発症を誘導する遺伝子の探索が効率良く行えると考え、糖尿病感受性遺伝子座の連鎖解析を行った。その結果、PD-1 欠損下では、既知の 3 つの劣性に働く糖尿病感受性遺伝子座と、新規に同定された 2 つの優性に働く糖尿病感受性遺伝子座の計 5 つの遺伝子座により糖尿病の発症が制御されていることが明らかになった。特に、NOD マウスに特徴的な MHC ハプロタイプ H-2^{g7} を含む領域が、糖尿病の発症と極めて高い相関を示した。そこで、NOD-*Pdcd1*^{-/-} マウスの糖尿病発症における H-2^{g7} の関与を明らかにするため、H-2^{g7} を糖尿病抑制性の MHC ハプロタイプ H-2^b に置換した NOD-*H2^{b/g7}Pdcd1*^{-/-} マウスを作製したところ、これらのマウスは糖尿病を一切発症しなかった。すなわち、PD-1 欠損下においても、糖尿病の発症には H-2^{g7} の存在が必須であることが確認された。一方で、60% の NOD-*H2^{b/g7}Pdcd1*^{-/-} マウスが糖尿病を発症したことから、H-2^b のドミナントな抑制効果は PD-1 欠損下では解除されることが示唆された。さらに興味深いことに、糖尿病を発症しなかった NOD-*H2^{b/g7}Pdcd1*^{-/-} マウスと NOD-*H2^bPdcd1*^{-/-} マウスは、ヒトのギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発根神経炎と酷似した末梢性ニューロパチーを発症した。細胞養子移入実験から、CD4⁺T 細胞が神経炎のエフェクター細胞であること、そしてこれらの CD4⁺T 細胞による大量の IFN γ 産生により、神経炎局所で Th1 免疫応答が亢進していることが明らかになった。ニューロパチーを発症したマウスの血清中には、末梢神経ミエリンに対する自己抗体が見られたが、B 細胞はニューロパチーの発症に必須ではなかった。PD-1 欠損を様々な系統のマウスに導入することにより新たな自己免疫疾患のモデルマウスの作製が可能となることから、PD-1 が今後の自己免疫感受性遺伝子の同定、解析に有用なツールとなることが期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者は、I 型糖尿病自然発症モデルである NOD マウスで免疫抑制受容体 PD-1 を欠損させた NOD-*Pdcd1*^{-/-} マウスが、膵臓 islet 浸潤 T 細胞の Th1 免疫応答の亢進とともに全個体が早期に糖尿病を発症したことから、PD-1 欠損と協調して糖尿病の発症を誘導する遺伝子の探索が効率良く行えると考え、糖尿病感受性遺伝子座の連鎖解析を行った。その結果、PD-1 欠損下では、既知の 3 つの劣性に働く糖尿病感受性遺伝子座と、新規に同定された 2 つの優性に働く糖尿病感受性遺伝子座の計 5 つの遺伝子座により糖尿病の発症が制御されていることを明らかにした。

さらに申請者は、NOD マウスに特徴的な MHC ハプロタイプ H-2^{g7} を含む領域が、糖尿病の発症と極めて高い相関を示

したことから、NOD-*Pdcd1*^{-/-}マウスの糖尿病発症におけるH-2^{g7}の関与を明らかにするため、H-2^{g7}を糖尿病抑制性のMHCハプロタイプH-2^bに置換したNOD-*H2^b/Pdcd1*^{-/-}マウスを作製した。これらのマウスが糖尿病を一切発症しなかったことから、PD-1欠損下においても、糖尿病の発症にはH-2^{g7}の存在が必須であることを確認した。一方で、60%のNOD-*H2^b/g7Pdcd1*^{-/-}マウスが糖尿病を発症したことから、H-2^bのドミナントな抑制効果はPD-1欠損下では解除されることを明らかにした。さらに興味深いことに、申請者は、糖尿病を発症しなかったNOD-*H2^b/g7Pdcd1*^{-/-}マウスとNOD-*H2^b/Pdcd1*^{-/-}マウスが、ヒトのギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発根神経炎と酷似した末梢性ニューロパチーを発症することを見出した。細胞養子移入実験から、CD4⁺T細胞が神経炎のエフェクター細胞であること、そしてこれらのCD4⁺T細胞による大量のIFN γ 産生により、神経炎局所でTh1免疫応答が亢進していることを明らかにした。さらに、ニューロパチーを発症したマウスの血清中には、末梢神経ミエリンに対する自己抗体が見られたが、B細胞はニューロパチーの発症に必須ではないことを確認した。PD-1欠損を様々な系統のマウスに導入することにより新たな自己免疫疾患のモデルマウスの作製が可能となることから、PD-1が今後の自己免疫感受性遺伝子の同定、解析に有用なツールとなることが期待される。本研究は、自己免疫病の発症に関わる遺伝子支配の解明に資するところが大きく、本論文を博士（生命科学）の学位論文として価値のあるものと認めた。更に、平成19年1月24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。