

氏名	ワン 王	ユン 雲
学位(専攻分野)	博士(医学)	
学位記番号	医博第2350号	
学位授与の日付	平成13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	医学研究科病理系専攻	
学位論文題目	Host Modifier Genes Affect Mouse Autoimmunity Induced by the <i>lpr</i> Gene ( <i>lpr</i> 遺伝子により誘発されるマウス自己免疫病の修飾遺伝子の研究)	
論文調査委員	(主査) 教授 三森 経世 教授 坂口 志文 教授 日合 弘	

### 論 文 内 容 の 要 旨

自己免疫病の発生には宿主の遺伝が深く関与しており、いくつかのモデルではその解析が進んでいる。多くの場合、その遺伝様式は多因子、量的遺伝によっており、自己免疫病の発病、進行、病型などを多岐にわたり支配している。MRL-*lpr* マウスはリンパ球増殖症を来すとともに、自己免疫性腎炎、血管炎、関節炎、唾液腺炎などの多彩な自己免疫病変、抗DNA抗体、抗腎抗体などの産生をみるユニークなモデル系である。その病因となる遺伝子は単一で第19染色体にマップされる *lpr* 遺伝子はアポトーシスシグナルの細胞レセプターである Fas 抗原をコードする CD95 の変異遺伝子である。Lpr mutation が全ての自己免疫現象を説明できるかという点を決してそうではなく、C3H-*lpr* や C57BL-*lpr* などのコンゲニック系では観察される自己免疫現象のスペクトラムは MRL-*lpr* に比べきわめて限られている。すなわち、自己免疫病には背景となる宿主遺伝子の関与が重要である。申請者はこの背景遺伝子を解析するべく、(MRL-*lpr* x C3H-*lpr*) F1 x MRL-*lpr* の戻し交配世代について、5ヶ月齢まで自己免疫病変の発症を病理学的に観察し、かつ遺伝解析によりモディファイアー遺伝子のマッピングを試みた。まず、血管炎、糸球体腎炎を発症した個体は明らかな別グループを形成していた。血管炎の有無について解析したところ2つの座位が見いだされた。Lprml (Chr. 4) の MRL アレルは血管炎を促進した。Lprm2 (Chr. 3) はメスにおける血管炎の発生を選択的に抑制した。この2つの座位の遺伝子の組み合わせは、戻し交配世代の発病様式をよく説明するだけでなく、MRL-*lpr* と C3H-*lpr* の間で育成された血管炎好発コンゲニック系 McH5/*lpr* の発病をもよく説明できた。Lprm3 (Chr. 14) の劣性 MRL アレルは糸球体腎炎の強さを弱め、Lprm4 (Chr. 5) の劣性 MRL アレルは脾重量を増加せしめた。また Lprm5 (Chr. 16) の劣性 MRL アレルは抗DNA抗体の抗体価を高めた。これらの座位の連鎖は有意水準に達するレベルか、その存在が示唆されるレベルであるが、全体として自己免疫現象のスペクトラムに影響を与えている。

これらの成績は単一劣性遺伝子 *lpr* による多彩な自己免疫現象が宿主の修飾遺伝子により組み合わせ、強度を異にしていることを具体的に示したもので、自己免疫病の遺伝的基盤の理解に貢献するところが大きい。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

自己免疫病の発生には多因子の宿主遺伝的背景が深く関与しており、発病、進行、病型などを多岐にわたり支配している。MRL-*lpr* マウスはリンパ球増殖症を来すとともに、自己免疫性腎炎、血管炎、関節炎、唾液腺炎などの多彩な自己免疫病変、抗DNA抗体、抗腎抗体などの産生をみるモデル系である。その病因となる遺伝子 *lpr* は CD95 の変異遺伝子であるが、Lpr mutation のみでは全ての自己免疫現象は説明できず、C3H-*lpr* や C57BL-*lpr* などのコンゲニック系では観察される自己免疫現象のスペクトラムは MRL-*lpr* に比べてきわめて限られている。申請者はこの背景遺伝子を解析するべく、MRL-*lpr* x (MRL-*lpr* x C3H-*lpr*) F1 の戻し交配世代について、自己免疫病変の発症を病理学的に観察し、かつ遺伝解析によりモディファイアー遺伝子のマッピングを行い、血管炎、糸球体腎炎、脾重量、抗DNA抗体の抗体価などに影響す

る遺伝子座の存在を見いだした。

以上の研究は単一劣性遺伝子 *lpr* による多彩な自己免疫現象に対する宿主の修飾遺伝子の存在を具体的に示したもので、自己免疫病の遺伝的基盤の理解に貢献するところが大きい。

従って本論文は博士（医学）の学位論文として価値のある者と認める。

なお、本学位授与申請者は平成13年2月16日、実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められた者である。