

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	栗 崎 宏 憲
論文題目	Autoimmune gastro-pancreatitis with anti-protein disulfide isomerase-associated 2 autoantibody in Aire-deficient BALB/cAnN mice (Aire 欠損 BALB/cAnN マウスにおける抗 pdia2 自己抗体を伴う自己免疫性胃炎および膵炎)		
自己免疫疾患は自己組織抗原に対する免疫学的寛容の不全により生じる。なかでも、自己免疫性多腺性内分泌不全症・カンジダ症・外胚葉性ジストロフィー（APECED）は、慢性皮膚粘膜カンジダ症および特定の臓器における自己免疫という特徴的な疾患である。APECED 患者は多様な複合的臨床症状を呈し、同一家族間の兄弟でさえ臨床症状の組み合わせは一致しない。自己免疫調節遺伝子（AIRE）がこの疾患の原因遺伝子であり、胸腺およびリンパ節に発現することから、中枢および末梢の免疫応答調節にかかわると推測されている。Aire 欠損マウスにおいても末梢における組織特異的抗原に対する自己抗体が産生され、ヒトの APECED 患者と同様に様々な組織へのリンパ球浸潤が報告されている。また、ヒトにおける臨床像が多彩であることに一致して、マウスの系統によって自己免疫の標的臓器のパターンが異なることが知られている。今回新たに BALB/cAnN 背景の Aire 欠損マウスを用いて、自己免疫応答が示唆される顕著なリンパ球浸潤を膵臓および胃で観察し、その標的抗原が Protein disulfide isomerase A2（Pdia2、PDIp）であることを同定したので報告する。BALB/cAnN 背景 Aire 欠損マウスにおける病理組織学的観察の結果、6、12、24 週齢のいずれにもヒト自己免疫性膵炎に類似する病変を認めた。Aire 欠損マウスの膵臓におけるリンパ球浸潤の割合は、6wk 2/12 (16.7%)、12wk 12/18 (66.7%)、24wk 7/14 (50.0%)であった。膵臓には外分泌腺組織実質におよぶ炎症像と著明な脂肪変性が認められ、その病変は自己免疫に起因すると示唆される結果が得られた。この所見は、これまでの報告にはない、BALB/cAnN 背景の Aire 欠損マウス膵臓に特有なものと考えられた。そこで、Aire 欠損マウス血清中の自己抗体検索のため、マウスの各組織（胸腺、肝臓、顎下腺、精巣、精巣上体、卵巣、肺、胃、腎臓、心臓、膵臓）を抗原としてウエスタンブロットを実施した。その結果、BALB/cAnN 背景の Aire 欠損マウス血清中には、膵臓および胃の組織抗原に特異的な自己抗体の存在が示唆された。各週齢の Aire 欠損マウスにおける自己抗体陽性率は、6wk 1/12 (8.0%)、12wk 10/19 (52.6%)、24wk 12/16 (75.0%)であり、経時的な増加傾向が認められた。次に、検出された自己抗体の標的抗原を同定するため MALDI-TOF/TOF 法による質量分析を実施したところ標的抗原は Pdia2 である可能性がきわめて高いことが示唆された。そこでリコンビナント Pdia2 (rPdia2) を作成し、自己抗体陽性マウス血清において高頻度で検出された抗体が rPdia2 と反応すること、また、rPdia2 を用いた吸収実験で反応性が著しく低下する知見を得た。以上の結果から、Pdia2 が Aire 欠損マウスでみられる自己免疫病変の標的抗原であることが証明された。Pdia2 は、膵臓や胃での高発現が報告されており、今回の実験結果と一致していた。そのため BALB/cAnN 背景の Aire 欠損マウスは、抗 Pdia2 自己抗体産生を伴う自己免疫性胃炎および膵炎の動物モデルとして有用であると考えられた。			

(論文審査の結果の要旨)			
AIRE は自己免疫発症の制御にかかわる転写因子であるが、その機序に関してはまだ不明な点が多い。そこで今回、この自己免疫発症制御機序を明らかにするため、BALB/cAnN を背景とする Aire 欠損マウス (BALB/c AnN Aire KO) を用いて病理組織学的解析を行った。その結果、自己免疫応答が原因と考えられるリンパ球浸潤が膵臓および胃で観察された。この Aire 欠損マウスに特徴的な炎症像は膵臓の外分泌腺組織実質におよび、脂肪変性が一部に認められた。Aire 欠損マウス血清中の自己抗体検索を行った結果、BALB/c AnN Aire KO 血清中には膵臓および胃の組織抗原に特異的な自己抗体の存在が示された。質量分析法により抗原の解析を行ったところ、標的抗原は Pdia2 であることが示唆された。さらに、検出された自己抗体がリコンビナント Pdia2 (rPdia2)に反応すること、また、rPdia2 を用いた吸収実験でマウス自己抗体の反応性が低下することから、Aire 欠損マウスでみられる自己免疫病変の標的抗原は Pdia2 であることが明らかとなった。以上の結果から、BALB/c AnN Aire KO は抗 Pdia2 自己抗体産生を伴う自己免疫性胃炎および膵炎が発症する事から、AIRE による自己免疫疾患の制御機序を解析するための動物モデルとして有用であると考えられた。 以上の研究は臓器特異的自己免疫疾患の発症様式の解明に貢献し、AIRE による発症制御メカニズムの解明に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 10 月 7 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			