

京都大学	博士（医学）	氏 名	江 芳
論文題目	Identification of QTLs that modify peripheral neuropathy in NOD. <i>H2^b-Pdcd1^{-/-} mice</i> (NOD. <i>H2^b-Pdcd1^{-/-}</i> マウスにおける末梢神経症感受性遺伝子座の同定)		
(論文内容の要旨)			
I 型糖尿病のモデルマウスである NOD (non-obese diabetic) マウスは、I 型糖尿病に加え、唾液腺炎、甲状腺炎、膵炎等の様々な自己免疫疾患に感受性であることが知られている。I 型糖尿病については遺伝解析が精力的に行われており、これまでに 20 個以上の感受性遺伝子座 (<i>Idd</i>, insulin-dependent diabetes) が同定されているが、他の自己免疫症状についてはほとんど解析されていない。また、各 <i>Idd</i>における責任遺伝子の同定、及び各 <i>Idd</i>が有する機能の解析は思うように進んでいない。その理由としては、I 型糖尿病の浸透率が比較的低いこと (30～70%)、及び MHC ハプロタイプ (H-2^{g7}) が I 型糖尿病の発症に極めて強い影響を与えるために他の遺伝子座の解析を困難にしていることが考えられる。 PD-1 (Programmed cell death1, <i>Pdcd-1</i>) は CD28/ CTLA-4 ファミリーに属す、抑制性の免疫受容体である。NOD マウスにおいて PD-1 を欠損させると (NOD-<i>Pdcd1</i>^{-/-}マウス)、I 型糖尿病と唾液腺炎の発症時期が早まり、浸透率が 100%となるが、他の自己免疫性疾患は惹起されない。そこで申請者らは、PD-1 欠損を用いることにより自己免疫応答の臓器特異性を変えることなく、各系統のマウスが遺伝的に有する自己免疫感受性を増強できると考えた。最近申請者らが、NOD-<i>Pdcd1</i>^{-/-}マウスに糖尿病抵抗性の MHC ハプロタイプ (H-2^b) を導入したマウス (NOD, <i>H2^b-Pdcd1</i>^{-/-} マウス) を作製したところ、I 型糖尿病は全く発症しなかったが、末梢神経症、唾液腺炎、胃炎を含む様々な臓器特異的自己免疫疾患を発症した。末梢神経症を発症したマウスには全身の末梢神経に激しい炎症が認められ、ヒトのギラン・バレー症候群、或は慢性炎症性脱髄性多発根神経炎のモデルマウスになると考えられた。今回申請者らは、NOD マウスが有する MHC 以外の自己免疫感受性遺伝子座 (量的形質遺伝子座、QTL) を同定するために、C57BL/6-<i>Pdcd1</i>^{-/-}マウスと NOD, <i>H2^b-Pdcd1</i>^{-/-} マウスの F1 マウスを NOD, <i>H2^b-Pdcd1</i>^{-/-} マウスに戻し交配することにより BC1 マウスを作製し、連鎖解析を行った。376 匹の BC1 マウスについて、138 個の SNP マーカーを用いて遺伝子型を決定し、神経症、神経炎、ランゲルハンス島炎、胃炎、唾液腺炎、及び血管炎との連鎖を解析したところ、末梢神経症と神経炎は 7 個、ランゲルハンス島炎は 1 個、胃炎は 4 個、唾液腺炎は 2 個、及び血管炎は 7 個の遺伝子座が統計学的に有意な連鎖を示した。これらの遺伝子座を <u>autoimmunity due to polymorphisms of non-MHC genes in NOD mice and PD-1 deficiency</u> から、<i>Annp</i> 遺伝子座と命名した。<i>Annp1</i>、5、6、及び 7 は、これまでに I 型糖尿病感受性遺伝子座 <i>Idd3</i>、9、15、及び 2 として報告されていた染色体領域に存在していたため、これらの遺伝子座は I 型糖尿病だけではなく、他の臓器特異的自己免疫疾患の発症にも関与することが示唆された。14 個の <i>Annp</i> 遺伝子座のうち 9 個については NOD 型の多型が疾患感受性であり、5 個については B6 型の多型が疾患感受性であった。また、<i>Annp</i> 遺伝子座の半分は 1 個の表現型のみと連鎖を示したが、残りの半分は 2 個以上の表現型に連鎖を示した。これらの結果は、NOD マウスの染色体には、臓器特異的、及び非特異的に自己免疫疾患を制御する自己免疫感受性遺伝子が存在することを示す。今後、<i>Annp</i> 遺伝子座の責任遺伝子を同定することにより、自己免疫疾患の発症制御機構がより詳細に解明されると期待される。			

（論文審査の結果の要旨） ヒトの家系解析、及び疾患モデル動物を用いた連鎖解析等により、自己免疫疾患の発症には遺伝素因が大きく関与することが知られている。しかし、これまでに多くのグループによって遺伝素因の解明が試みられて来ているが、その全貌は依然不明である。I型糖尿病のモデルマウスであるNOD(non-obese diabetic)マウスでは、その特殊なMHCハプロタイプ(H-2^{g7})が糖尿病の発症に大きく関与していることがあきらかとされているが、H-2^{g7}の影響があまりにも大きいため、非MHC自己免疫感受性遺伝子の解析は思うように進んでいない。 申請者らは、NODマウスに糖尿病抵抗性のMHCハプロタイプ(H-2^b)と免疫抑制受容体PD-1の欠損を導入すると、ヒトのギラン・バレー症候群、或は慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に類似した末梢神経症、唾液腺炎、胃炎等の臓器特異的自己免疫疾患を発症することを見出した。また、C57BL/6とNOD.<i>H2^b</i>マウスのMHCハプロタイプが同じであることを利用し、C57BL/6-Pd c dl-/-マウスとNOD.<i>H2^b-Pdcd1</i>-/-マウスの交雑BC1マウスを作製することにより、これらの自己免疫症状に関与する非MHC自己免疫感受性遺伝子座(量的形質遺伝子座、QTL)の同定を試みた。その結果、末梢神経症と神経炎は7個、ランゲルハンス島炎は1個、胃炎は4個、唾液腺炎は2個、及び血管炎は7個の染色体領域が統計学的に有意な連鎖を示すことを見出し、これらの染色体領域を<u>autoimmunity due to polymorphisms of non-MHC genes in NOD mice and PD-1 deficiency</u>から、<i>Annp</i>遺伝子座と命名した。 以上の研究は、自己免疫疾患の遺伝素因の解明に貢献し、自己免疫疾患の原因解明と新規治療法の開発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21年3月13日実施の論文内容とそれに関する諮問を受け、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			