

(続紙 1)

京都大学	博士（生命科学）	氏名	高橋涼香
論文題目	Balb/c <i>Fas</i> -deficient mice develop allergic blepharitis in conjunction with hyper IgE production and severe autoimmune disease （Balb/c 背景において <i>Fas</i> を欠損するマウスは、IgE の過産生を伴うアレルギー性眼瞼炎と重症の自己免疫疾患を呈する）		
（論文内容の要旨） Fas (CD95) is a cell surface death receptor belonging to the tumor necrosis factor receptor superfamily, which mediates apoptosis-inducing signaling when activated by Fas ligand or its agonistic monoclonal antibody. <i>Fas</i>-deficient mice or <i>lpr</i> mice with a loss of apoptosis-inducing function mutation in <i>Fas</i> gene develop autoimmune disease and lymphadenopathy as well as the accumulation of B220⁺CD3⁺CD4⁻CD8⁻ cells that are called lpr cells. In the case of <i>Fas</i> mutations including <i>lpr</i> and knockout (KO), background genes determine the incidence and severity of lymphadenopathy and histopathological manifestation of systemic autoimmunity: MRL-<i>lpr/lpr</i> mice, and C57BL/6-<i>lpr/lpr</i> or C57BL/6 <i>Fas</i> KO mice develop severe and minimum disease, respectively. On the other hand, <i>lpr</i> and <i>Fas</i> KO mice, which usually develop autoimmune disease and lymphadenopathy, have not been reported to have an onset of allergic inflammation. In this study, <i>Fas</i> KO mice with the Balb/c background (Balb/c <i>Fas</i> KO) were generated, and Balb/c <i>Fas</i> KO mice were found to show severer autoimmune phenotypes than MRL-<i>lpr/lpr</i> mice, such as critical infiltration of mononuclear cells into lung, liver and spleen, elevated serum levels of autoantibodies, and a decreased life span. Astoundingly, Balb/c <i>Fas</i> KO mice spontaneously develop allergic blepharitis and show the capacity to strongly increase serum levels of IgE and IgG1 along with their aging. Thus, Fas expression regulates development of not only autoimmune disease but also allergic inflammation. Although Balb/c <i>Fas</i> KO did not show augmentation of T helper type 2-inclined T cell differentiation, B220⁺CD3⁺ T cells from spleen of Balb/c <i>Fas</i> KO mice were found to be able to strongly enhance <i>in vitro</i> production of IgE and IgG1 from B cells in the presence of IL-4 and CD40 signaling. The B220⁺CD3⁺ T cells in Balb/c <i>Fas</i> KO mice may play a role in enhanced production of IgE and development of chronic allergic inflammation.			

(論文審査の結果の要旨)

アポトーシス誘導シグナルを細胞内に伝達するdeath receptor Fasは、自己反応性の免疫担当細胞の除去に深く関わっており、そのノックアウトマウスや変異マウスであるlprマウスが自己免疫疾患を発症することは広く知られている。そして、自己免疫疾患の重症度はマウスの遺伝的背景によって支配されていることも知られている。MRLバックグラウンドのFas変異lprマウスは全身性の自己免疫疾患のモデルとして、C57BL/6 バックグラウンドのFasノックアウトマウスは軽度の自己免疫疾患のモデルとして用いられている。一方、Fasの変異ではアレルギー疾患の発症はこれまで報告されていなかった。このような状況のもと、申請者はFasノックアウトをBalb/cバックグラウンドで作製し解析を行った結果、他のFas変異マウスでは認められないほど重度の全身性自己免疫疾患を発症することを見いだした。また、それだけでなく、非常に高い血清中のIgG1 とIgEレベルを示すことに加え、アレルギー性炎症を伴った眼瞼炎を発症することを見いだした。自己免疫疾患の制御に関わることが知られていたFasについて、新たにアレルギー性疾患の制御にも関わることを初めて示したことは高く評価できる。さらに、アレルギー性炎症に関わるIgEの高産生について、そのメカニズムの解析も開始し、B細胞には異常がないが、B220⁺CD3⁺という表現型を有する特殊なT細胞の存在下においてB細胞が高いIgE産生能を示すことを明らかにした。この解析結果は、Fasの変異マウスでは何故高いIgE産生が認められるのかという問に対する回答を導く端緒となるものであり、マウスにおけるアレルギー疾患の発症機序の解明やヒトのアレルギー疾患の制御法開発にもつながることが期待され、今後の発展が期待される。申請者による研究によって明らかとされたこれらの成果は興味深く、評価できるものであり、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