

京都大学	博士（医 学）	氏 名	田中 聡
論文題目	Graded Attenuation of TCR Signaling Elicits Distinct Autoimmune Diseases by Altering Thymic T Cell Selection and Regulatory T Cell Function （T細胞受容体からのシグナルの段階的減弱は、胸腺でのT細胞選択と制御性T細胞の機能を変化させ、異なった自己免疫疾患を誘導する）		
（論文内容の要旨）			
T細胞シグナル分子ZAP-70のSH2ドメインに一塩基突然変異を有するSKGマウスは自己免疫性関節炎を自然発症する。また、この関節炎の発症には飼育環境が影響し、通常の飼育環境下では発症するが、SPF (specific pathogen-free) 環境下では発症しない。ZAP-70の蛋白量およびT細胞抗原受容体(T cell receptor、以下 TCR と略)の刺激によるチロシンリン酸化は、段階的に、野生型(+/+)、skg変異ヘテロ(skg/+)、skg変異ホモ(skg/skg)、一方のZAP-70遺伝子を欠損するskg/-マウスの順に減弱する。これに応じて、胸腺における自己反応性T細胞とFoxp3陽性制御性T細胞の正、負の選択および末梢における両者の機能が段階的に変化する。その結果、自己免疫病の表現型、頻度、および環境因子への依存度が変化する。即ち、skg/-マウスは、SPF環境下でも自己免疫性関節炎を自然発症するのに対し、skg/skgマウスは関節炎の発症に自然免疫の活性化を必要とする。また、制御性T細胞を除去すると、+/+マウスでは、自己免疫性胃炎が高頻度に発症するのに対し、skg/+マウスでは胃炎の発症頻度が低下し、skg/skgマウスでは発症しない。一方、skg/skgマウスは、自己免疫性関節炎および他の自己免疫疾患（例えば自己免疫性筋炎）を自然発症する。実際、自己免疫性胃炎を惹起するT細胞由来のTCRを発現するTCRトランスジェニックマウスを用いると、自己免疫性胃炎惹起性T細胞は、+/+マウスの胸腺で正の選択を受けるが、skg/+マウス胸腺では選択されにくく、skg/skgマウスでは全く選択されない。この結果は、上述のskg変異の量的変化による自己免疫性胃炎発症頻度の変化と合致している。同様に、I型糖尿病を自然発症するNODマウスの遺伝的背景では、糖尿病発症率は+/+マウスで高く、skg/+マウスで低くなる。skg/skg NODマウスは糖尿病を全く発症しないが関節炎を自然発症する。以上の結果から、TCRシグナルの段階的変化により、自己反応性T細胞および制御性T細胞のTCRレパトアとそれぞれのT細胞機能が段階的に変移し、これに応じて個々の自己免疫疾患に対する遺伝的感受性も変異すると考えられた。また、TCRシグナルの遺伝的変異は、自己免疫疾患発症における環境因子の役割の重要性も変えると考えられた。これらの実験結果に基づき、TCRからのシグナル伝達の遺伝的異常が如何に自己免疫病を誘導するかに関して一つのモデルを提示できると考える。			

（論文審査の結果の要旨）
T細胞シグナル分子ZAP-70のSH2ドメインに一塩基突然変異を有するSKGマウスは自己免疫性関節炎を自然発症する。本論文では、遺伝型が、+/+、skg/+、skg/skg、skg/nullのBALB/cマウスを作製し、skg変異の量的変化が、自己免疫病の表現型、頻度、および発症の環境依存性に及ぼす効果を解析した。T細胞受容体（TCR）シグナルの強度は、+/+、skg/+、skg/skg、skg/nullの順に減弱し、これに応じて、胸腺におけるTCRレパトアがより自己反応性に偏移し、Foxp3+制御性T細胞（Treg）の抑制機能が段階的に減弱した。また、+/+、skg/+マウスは関節炎を発症しないが、skg/skgマウスは自然免疫の活性化によって関節炎を発症した。一方skg/nullマウスは、SPF環境下でも関節炎を自然発症した。また、Tregを除去すると、+/+マウスは自己免疫性胃炎を高頻度に発症したが、skg/+マウスでは発症頻度が低下し、skg/skgマウスでは胃炎が発症せず、代わりに関節炎および他の自己免疫疾患が発症した。同様に、I型糖尿病を自然発症するNODマウスの遺伝的背景では、糖尿病発症率は+/+、skg/+、skg/skgの順に低下し、skg/skg背景では糖尿病を全く発症しないが関節炎を自然発症した。TCRシグナルの伝達異常が、一つには、制御性T細胞の機能に影響を与え、もう一つには胸腺T細胞選択を自己反応性に偏移させ、さまざまな自己免疫病を誘導するというモデルを提供すると考える。 以上の研究は自己免疫疾患の原因の解明に貢献し、その治療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23年1月18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