

[別紙2]

## 審査の結果の要旨

氏名 三宅 (西島) 里歌子

本研究は、 $\beta_1$  インテグリン下流のシグナル分子であり、T 細胞の活性化に続く IL-2 産生および細胞遊走能に重要な Crk-associated substrate lymphocyte type(Cas-L)の関節リウマチでの病態における意義を明らかにするため、リウマチモデルマウスの HTLV-I Tax transgenic mouse を用いて細胞遊走能の変化、リンパ系細胞における Cas-L 発現及びそのチロシンリン酸化の解析、更に関節リウマチ患者滑膜における Cas-L の発現の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

- 1) Tax transgenic mouse における脾細胞遊走能はケモタキシスチャンパーを用いて測定したところ、関節炎発症前の 4 週齢のマウスにおいて脾細胞遊走能の亢進が認められた。更に関節炎発症後の 14 週齢のマウスにおいても、脾細胞遊走能の亢進が認められた。また、Tax transgenic mouse 脾細胞、リンパ系臓器における Cas-L 蛋白質発現とチロシンリン酸化も同様に関節炎発症前の 4 週齢、関節炎発症後の 14 週齢のマウスにおいて亢進が認められた。
- 2) Tax transgenic mouse における Cas-L mRNA 発現をノーザンブロット法により解析したところ、14 週齢の関節炎を発症したマウスにおいて Cas-L mRNA 発現の亢進が認められ、単一細胞レベルで Cas-L 発現が亢進していたことが示された。
- 3) Tax transgenic mouse において  $\beta_1$  インテグリンを始めとする接着分子の発現及び T 細胞マーカの発現を検討するため、フローサイトメーターにより陽

性細胞率を解析したところ、関節炎を起こしたマウスではコントロールマウスと比較して有意な変化が認められなかった。

- 4) Tax transgenic mouse において  $\beta_1$  インテグリン下流のチロシンキナーゼの蛋白質発現及びチロシンリン酸化を検討したところ、関節炎を発症したマウスにおいて Src ファミリーチロシンキナーゼ *fyn*, *lck* 発現亢進が認められ、Cas-L 蛋白質はこれらのチロシンキナーゼによりチロシンリン酸化を受けた可能性が示された。
- 5) Tax transgenic mouse の関節組織における Cas-L 蛋白質発現を免疫組織染色により解析したところ、関節炎を起こしたマウスにおいて関節腔及び小結性集簇が認められる部位に浸潤した細胞に特に Cas-L 陽性反応が認められたことが示された。
- 6) 関節リウマチ患者滑膜における Cas-L 蛋白質発現を免疫組織染色により解析したところ、滑膜に浸潤した CD3 陽性 T 細胞に Cas-L 陽性反応が認められたことが示された。

以上、本論文ではリウマチモデルマウスの HTLV-I Tax transgenic mouse と関節リウマチ患者滑膜における  $\beta_1$  インテグリン下流のシグナル分子の Cas-L 蛋白質発現とチロシンリン酸化の解析から、Cas-L 蛋白質が関節炎発症及び炎症反応の遷延に重要である可能性が示唆された。本研究は未だ不明な点が多い関節リウマチの病態解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。