

審査の結果の要旨

氏名 小林茂俊

transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) は、多機能なサイトカインで、自己免疫疾患をはじめさまざまな疾患に関与するため、その機能の解明は病態の理解や疾病の治療に役立つと考えられる。TGF- β 1の発現を欠く TGF- β 1ノックアウトマウス (TGF- β 1^{-/-}マウス) の表現型を解析することは TGF- β 1の機能を知る上で有力なアプローチの一つであると思われる。本研究は、TGF- β 1^{-/-}マウスの病態を解析するにあたり、特に MHC クラス I 分子の役割に注目し、TGF- β 1と同時に MHC クラス I 分子の発現を欠くダブルノックアウトマウス (TGF- β 1^{-/-}; β 2M^{-/-}マウス) を作製、その表現型を検討し、以下の結果を得ている。

1. TGF- β 1^{-/-}; β 2M^{-/-}マウスは、TGF- β 1^{-/-}マウスに比し症状が軽減し、生存期間が延長することが示された。TGF- β 1^{-/-}マウスは 4 週までに全例が死亡するが、TGF- β 1^{-/-}; β 2M^{-/-}マウスは 4 週目も多くが生存し、最高 18 週まで生存した。
2. 病理学的検討により、TGF- β 1^{-/-}; β 2M^{-/-}マウスの各組織での炎症の程度が TGF- β 1^{-/-}マウスに比し著明に減弱していること、そのために予後が改善された可能性があることが示された。

3. 全身の炎症反応の減弱については、MHC クラス II の mRNA の発現が各臓器で低下していることを示すことによって、さらに裏付けられた。
4. 血清中の自己抗体の検出頻度が $TGF-\beta 1^{-/-}$ マウスに比し低いこと、腎糸球体への免疫複合体沈着の頻度が低下していることから、自己免疫反応の減弱がダブルノックアウトマウスの予後が改善される一因である可能性が示された。
5. ダブルノックアウトマウスでは $CD8^{+}T$ 細胞が欠如している。そこで、 $TGF-\beta 1^{-/-}$ マウスの病態に対する $CD8^{+}T$ 細胞の関与について検討するため、抗 $CD8$ モノクローナル抗体を用い $TGF-\beta 1^{-/-}$ マウスから $CD8^{+}T$ 細胞を選択的に除去し、ダブルノックアウトマウスと同様の状態をつくりだした。その結果、臨床症状の軽減、平均生存期間の延長が認められることが示され、 $CD8^{+}T$ 細胞が $TGF-\beta 1^{-/-}$ マウスの病態に深く関与していることが示された。
6. 炎症の軽減にもかかわらず、顆粒球系細胞の造血亢進が認められたが、これらは $TGF-\beta 1^{-/-}$ マウスにも認められる現象であることから、 $TGF-\beta 1$ の欠如によるプライマリーな表現型である可能性が示された。

以上、本論文は、MHC クラス I 分子、 $CD8^{+}T$ 細胞、そして MHC クラス I 分子- $CD8^{+}T$ 細胞相互作用が、 $TGF-\beta 1^{-/-}$ マウスにおける主病態である炎症、自己免疫の進展に深く関与していることを示した。本研究は、 $TGF-\beta 1$ の機能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。