

論文審査の結果の要旨

氏名 藤門 範行

本論文は2章からなり、第1章では関節リウマチ関連遺伝子のトランスクリプトームマッピング解析について、第2章では DCIR 遺伝子欠損マウスの作製と機能解析について述べられている。

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis; RA) は、多発性、進行性の自己免疫疾患であり、その病態形成には複数の遺伝要因と環境要因が関与し、発症機構の詳細は未だ明らかになっていない。論文提出者は、新規 RA 関連遺伝子の同定と自己免疫発症機構の解明を目的として、RA モデルマウスを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。また、新規 RA 関連遺伝子として同定した DCIR について遺伝子欠損マウスを作製し、自己免疫発症における DCIR の機能を解析した。

第1章では、病因の異なる2種類のモデルマウスを用いてマイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析を行い、これらのモデルマウスが遺伝子発現レベルにおいて大部分が類似していることを示している。また、野生型マウスと比較して2種類のモデルマウスに共通かつ有為な発現変動の見られた遺伝子を抽出し、ケモカインをはじめとする既知の関節リウマチ関連遺伝子が多数検出されていることを示している。さらに、マウス全ゲノム情報を利用してこれらの共通かつ有為な遺伝子を染色体上にマッピングし、多数の RA 関連遺伝子クラスターが存在することを示した。これらの RA 関連遺伝子クラスターの中には、*H-2* や *Saa*、*Ccl* 遺伝子ファミリーといった既知の RA 関連遺伝子のほか、*Ms4a* や *Slfn*、*Clecsf* 遺伝子ファミリーといったこれまで RA との関連の全く知られていない遺伝子群がクラスターを形成していることが明らかとなった。

第2章では、トランスクリプトームマッピング解析の結果から新規関節リウマチ関連遺伝子として同定した *Dcir* (Dendritic cell immunoreceptor) に注目し、遺伝子欠損マウスの作製および機能解析を行っている。DCIR は樹状細胞に発現し、抑制性のシグナル伝達モチーフを有することから GM-CSF による骨髄由来樹状細胞 (BMDC) の分化誘導実験を検討した結果、DCIR-KO マウスにおいて BMDC の増殖および分化が亢進することを示し、DCIR が GM-CSF シグナルを抑制的に調節していることを明らかにした。さらに関節炎における DCIR の役割を明らかにするためにコラーゲン誘導関節炎 (CIA) の系を検討した結果、DCIR-KO マウスにおいて CIA は顕著に増悪し、抗原特異的な抗体産生およびリンパ節細胞の増殖が亢進することから液性免疫、細胞性免疫の両者の活性化が重要な役割を担っていることを示している。さらに DCIR-KO マウスが加齢に伴って自己抗体を産生し、唾液腺炎や関節付着部炎を自然発症することを見出し、DCIR

が自己免疫の抑制に重要な役割を果たしていることを示唆した。

本研究において、論文提出者は病因の異なる2種類の関節リウマチモデルマウスを用いて関節リウマチに共通に関連する遺伝子を網羅的に解析した。その結果、多数の関節リウマチ関連遺伝子群を抽出し、関節リウマチの遺伝子発現プロファイルを示した。さらに、これらのトランスクリプトームデータをマウス全ゲノムにマップすることによって多数の関節リウマチ関連遺伝子クラスターを同定した。また、トランスクリプトームマッピング解析の結果、関節リウマチ関連遺伝子として新規に同定した DCIR について遺伝子欠損マウスを初めて作製し、DCIR が樹状細胞の増殖、分化に関与していること、CIA および自己免疫の発症に抑制的に機能していることを明らかにした。

以上の知見は、トランスクリプトームマッピング解析が新規疾患候補遺伝子の同定に有用であることを示すと同時に、DCIR が GM-CSF シグナルの抑制的制御を介して樹状細胞分化を調節し、自己免疫の発症に重要な役割を果たしていることを示したものであり、本研究において作製された遺伝子欠損マウスを用いた解析から初めて明らかにされたものである。また、RA をはじめとする自己免疫疾患の発症機構の解明に重要な貢献をなすものと考えられる。

なお本論文は、岩倉洋一郎教授、西城忍氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、博士（科学）の学位を授与できると認める。