

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 西城 忍

本研究は、成人 T 細胞白血病ウイルスの *tax* を発現するトランスジェニック (HTLV-I-Tg) マウス、およびインターロイキン 1 レセプターアンタゴニスト遺伝子欠損 (IL-1Ra KO) マウスの 2 種類の関節炎モデルマウスを用い、関節炎の発症機構の解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. HTLV-I-Tg マウスの骨髄細胞を致死量の放射線を照射した野生型マウスに移植すると関節炎を発症すること、また逆に野生型マウスの骨髄細胞を HTLV-I-Tg マウスに移植すると関節炎の発症を抑制出来ることから、骨髄由来細胞が関節炎の発症に重要な役割を果たしていることを示した。
2. HTLV-I-Tg マウスの骨髄細胞を移植したマウスで導入遺伝子の発現を調べたところ、T 細胞、B 細胞、マクロファージで強い発現を認めた。一方、野生型骨髄細胞を移植した HTLV-I-Tg マウスでは、リンパ球はドナー由来細胞に置き換わっていたが、関節滑膜細胞はレシピエント由来のままであった。これらの結果から、関節に常在する細胞ではなく、骨髄由来の免疫担当細胞が関節炎発症の原因となっていることを示唆した。
3. HTLV-I-Tg マウスとヌードマウスとを掛け合わせ、HTLV-I-Tg-*nu/nu* を作製して関節炎の発症率が有意に低下することを見だし、T 細胞の異常が関節炎発症に関与していることを示した。
4. HTLV-I-Tg マウスと IL-1 KO マウスを交配して IL-1 欠損 HTLV-I-Tg マウスを作製したところ、関節炎発症率が有意に低下することを見だし、IL-1 が病態形成に重要な役割を果たしていることを示した。
5. HTLV-I-Tg マウスでは T 細胞上の CD40L や OX40 の発現が亢進しており、IL-1 を欠損させると発現が正常化することから、このマウスでは IL-1 が過

剰に産生され、CD40L や OX40 などの副シグナル分子の発現が亢進するために、自己免疫を発症していることを示唆した。

6. HTLV-I-Tg マウスと IL-1Ra KO マウスの 2 種類の関節炎モデルマウスを用いて発現遺伝子の網羅的解析を行い、Dectin-1 の発現が亢進していることを見いだした。
7. Dectin-1 KO マウスを作製し、骨髄由来樹状細胞 (BMDC) やマクロファージを β グルカンで刺激してサイトカイン産生や BMDC の成熟を検討し、Dectin-1 が β グルカンの唯一のレセプターであることを示した。
8. Dectin-1 KO マウスを用いて *Pneumocystis carinii* (*P. carinii*) 感染実験を行い、肺におけるシスト数が有意に増加することから、Dectin-1 が *P. carinii* の感染防御に重要な役割を果たしていることを示した。
9. Dectin-1 KO マウスを用いてコラーゲン誘導関節炎を誘導したところ、KO マウスでは関節炎の発症率が有意に低下していることを見だし、Dectin-1 が関節炎の発症に重要な役割を果たしていることを示した。

以上、本論文は疾患モデルマウスを用いて関節炎発症機構の解析を行い、発症における、骨髄由来細胞の役割や IL-1 の役割を明らかにした。さらに関節炎で発現亢進の見られた Dectin-1 についても KO マウスを作製し、その生理的・病理的役割を初めて明らかにした。本研究は関節炎発症機構の解明に重要な貢献をなすものであり、学位の授与に値するものと考えられる。