

# 論文審査の結果の要旨

氏名 鄭 琇 絢

本論文は5章からなる。第1章は、イントロダクションであり、関節リウマチの発症メカニズムに関して現在までの知見を述べ、その中で本研究の必要性及び意義について議論している。第2章では本研究で用いられた材料や方法が述べられており、第3章は結果、第4章は考察、第5章は結論である。

関節リウマチは自己免疫性の慢性炎症性疾患であり、そのメカニズムについては未だ不明な点が多く残されている。近年動物実験による知見をもとにサイトカインの阻害療法が開発され、優れた効果を示している。しかし未だ副作用や無効例が多く見られるため、新たな治療ターゲットの開発が求められている。本研究に於いて、提出者は関節リウマチの実験的モデルであるコラーゲン誘導関節炎を用いて、T細胞上に発現するケモカインレセプターCXCR4が果たす役割に関する解析を行った。CXCR4は多くの免疫系の細胞が発現しているが、T細胞に関しては主にナイーブT細胞や休止状態のメモリT細胞が発現が認められていた。関節リウマチ患者の患部にCXCR4陽性T細胞の蓄積が見られるものの、CXCR4及びそのリガンドであるSDF-1の欠損マウスが胎生致死であるため、詳細な役割は不明であった。これまでに、共同研究者のChoiおよび関らがT細胞特異的にCXCR4を欠損するマウスを作製し、T細胞上のCXCR4がコラーゲン誘導関節炎の発症に重要な役割を果たすことを明らかにしていた。しかしながら、詳細なCXCR4の役割は不明であった。提出者はCXCR4が末梢リンパ器官の発生に関与する可能性、T細胞のコラーゲン応答性に関与する可能性、T細胞の炎症局所への遊走に関与する可能性、について、T細胞

胞特異的遺伝子欠損マウスを用いて解析を行った。

まず、T 細胞上で CXCR4 が欠損しても抹消のリンパ組織の形成には異常がない事を確かめている。つづいて、T 細胞のコラーゲン刺激に対する増殖応答はリガンド存在下でも正常であり、CXCR4 は T 細胞の応答には関与しない事を明らかにした。一方、遊走能に関しては、まず試験管内で T 細胞の遊走に CXCR4 が重要であることを示した。次に、コラーゲンを投与して関節炎を誘導したマウスを用い、免疫組織化学的手法により、発症時には所属リンパ節の T 細胞で CXCR4 の発現が亢進していること、また、炎症局所には主として CXCR4 強陽性の細胞が分布することを明らかとした。続いて、放射能標識した T 細胞の移植実験により、炎症局所への T 細胞の遊走が CXCR4 に依存していることを示した。この結果、CXCR4 は T 細胞の活性化に関与しているのではなく、T 細胞の活性化に伴い CXCR4 の発現が亢進することにより、T 細胞が炎症局所に存在するリガンドに向かって遊走し、炎症の増悪化に関与している事が分かった。本研究成果はこれまでよくわかっていなかった関節炎の発症に於ける T 細胞上の CXCR4 の役割を初めて明らかにしたもので、免疫学の発展に大きく貢献するものであり、今後関節リウマチ治療への応用が考えられるなど、その意義は大きい。

なお、本論文は、関景輔氏、木村恵子氏、伊藤暁彦氏、Byung-il Choi 氏、藤門範行氏、西城忍氏、岩倉洋一郎氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が充分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。