

Title	全身性自己免疫疾患で認められるT細胞異常の解析 : SLE(systemic lupus erythematosus)様自己免疫疾患発症モデル(NZBxNZW)F1マウスを用いた解析
Author(s)	山下, 元三
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41519">https://hdl.handle.net/11094/41519</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	山 下 元 三
博士の専攻分野の名称	博 士 (歯 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 5 4 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成11年3月25日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科歯学臨床系専攻
学 位 論 文 名	「全身性自己免疫疾患で認められるT細胞異常の解析－SLE (systemic lupus erythematosus) 様自己免疫疾患発症モデル (NZBxNZW) F1 マウスを用いた解析－」
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岡 田 宏  (副査) 教 授 米 田 俊 之 助 教 授 川 端 重 忠 講 師 藤 原 卓

#### 論 文 内 容 の 要 旨

自己抗体産生を伴う高ガンマグロブリン血症や抗原抗体複合体の沈着により惹起される致死的なループス腎炎に特徴づけられるSLE (systemic lupus erythematosus) 疾患に於て、B細胞機能の異常亢進がその病態の主たる要因であると考えられてきたが、最近T細胞が疾患の発症及び進行に深く関与している事が示唆されている。しかし、加齢に伴って疾患が顕在化するSLE疾患に於て、如何なるT細胞異常が存在し、それらが疾患の発症及び進行とどのように関連しているのかは未だに不明な点が多い。

本研究では、加齢に伴ってSLE様自己免疫疾患が顕在化する(NZBxNZW) F1モデルマウスを用いて、疾患の発症及び進行と関連して出現するT細胞異常及びその発現機構について解析した。

その結果、以下に示す実験結果が得られた。1) 正常マウス胸腺内でのT細胞初期分化は、 $CD4^+8^- \rightarrow CD4^+8^+ \rightarrow CD4^+8^- / CD4^+8^+$  胸腺細胞と段階的に進行する事が知られている。(NZBxNZW) F1マウスの胸腺に於ては、自己免疫発症の直前(約20週齢頃)から $CD4^+8^-$ 、 $CD4^+8^+$ 、及び $CD4^+8^+$  胸腺細胞の割合の増加と共に $CD4^+8^+$  胸腺細胞の減少に起因するT細胞亜集団での偏向が誘導される事がフローサイトメトリーを用いた二重或いは三重染色法での解析で明らかにされた。特に、 $CD4^+8^-$  胸腺細胞が著しく増加した。2) 正常マウスに於て、 $CD4^+8^+$  細胞ではTCR (T細胞抗原受容体) の発現が始まり、 $CD4^+8^- / CD4^+8^+$  胸腺細胞の一部は成熟末梢T細胞に強く発現されるQa-2抗原を弱いながら発現するようになると共に、未熟T細胞マーカーであるCD24抗原の発現を低下させるようになる。これに対して、(NZBxNZW) F1マウスの $CD4^+8^+$  胸腺細胞ではTCRの発現強度が僅かではあるが増強する事、そして殆どの $CD4^+8^- / CD4^+8^+$  胸腺細胞はQa-2抗原を強く発現するのに伴って、CD24抗原の発現を著しく低下させる事が明らかとなった。3) 更に、*in vivo*でのBrdUrd (5-bromo-2'-deoxyuridine) の取り込み実験により実際に生体内で増殖が亢進している胸腺細胞は $CD4^+8^+$  亜集団であることから、(NZBxNZW) F1マウスの胸腺では $CD4^+8^+$  から $CD4^+8^- / CD4^+8^+$  胸腺細胞への分化過程が亢進している事が強く示唆された。4) 加齢に伴って現れる(NZBxNZW) F1マウスの胸腺に於けるT細胞異常は、T前駆細胞が成熟分化する微小環境の異常ではなく、T前駆細胞自身の機能失調に起因する事がX線照射骨髓キメラマウスを用いた実験により示された。5) 一方、胸腺のみならず(NZBxNZW) F1マウスの末梢リンパ組織である脾臓に於ても、加齢に伴いCD4T細胞が正常の約3倍に増大する事が明らかとなった。また、T細胞の活性化マーカーであるCD69分子がCD4T細胞に強く発現されている事も判明した。6) 更に、(NZBxNZW) F1マウスの脾臓CD4T細胞では、CD8T細胞と比較して、TCRを介した情報伝

達に不可欠な CD3ζ 鎖 (TCR 複合体の一つ) のチロシンリン酸化が *in vivo* で亢進している事がウェスタンブロッティング法による解析で明らかとなった。

以上、自己免疫疾患発症の直前(約20週齢頃)から、(NZBxNZW) F1 マウス胸腺に於て、 $CD4^+8^+ \rightarrow CD4^+8^-$  胸腺細胞への分化が亢進している事、また末梢でも TCR を介する刺激により活性化されたとされる CD4T 細胞が増大している事が示唆された。また、この異常は加齢に伴って顕在化する T 前駆細胞自身の欠陥に起因する事も明らかとなった。これらの結果から、(NZBxNZW) F1 マウス胸腺に於て、T 細胞初期分化過程での加齢に伴う異常から生成した自己反応性 CD4T 細胞は、末梢で自己抗原等の刺激により恒常的に活性化・増大された状態にあり、高レベルの自己抗体産生を誘導するものと考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

山下元三君は、多様な自己抗体産生に特徴づけられる SLE 様全身性自己免疫疾患を自然発症する (NZBxNZW) F1 モデルマウスを用いて、疾患の発症及び進行と関連して認められる T 細胞異常は、胸腺内に於ける T 細胞初期分化過程での加齢に伴う異常から生成する自己抗体産生誘導に関わる自己反応性 CD4T 細胞の活性化に起因し、また、この異常は T 前駆細胞自身の欠陥に起因するという興味深い知見を見いだした。

本研究は、全身性自己免疫疾患の発症機序を解明する上で有用な情報を提供するものであり、博士の学位に値するものと思われる。