

Title	HOMEOSTATIC PROLIFERATING CD4+ T CELLS ARE INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF AN OMENN SYNDROME MURINE MODEL
Author(s)	Khie, Khiong
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47208">https://hdl.handle.net/11094/47208</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	キー キョン Khie Khiong
博士の専攻分野の名称	博士 (生命機能学)
学位記番号	第 21329 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	HOMEOSTATIC PROLIFERATING CD4+ T CELLS ARE INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF AN OMENN SYNDROME MURINE MODEL (オーメン症候群の動物モデルマウスの発見とその病因への分裂 CD4T 細胞の関与)
論文審査委員	(主査) 教授 平野 俊夫  (副査) 教授 宮坂 昌之 教授 長田 重一 助教授 石原 克彦

#### 論文内容の要旨

##### Abstract

Omenn syndrome (OS) patients have hypomorphic Rag mutations and develop manifestations of severe combined immunodeficiency, which vary somewhat between patients. It is not known which symptoms are caused directly by the Rag mutations and which depend on other polymorphic genes. Current understanding is limited by the absence of an animal model. We identified a C57BL/10 mouse with a spontaneous mutation in, and reduced activity of, RAG1. Mice bred from this animal contain high numbers of memory phenotype T cells and experience skin redness, hepatosplenomegaly, eosinophilia, oligoclonal T cells and elevated levels of IgE, major symptoms of Omenn syndrome. Depletion of CD4 T cells in the mice reduced their IgE levels. Hence these “memory mutant” (MM) mice are a model for human OS, many of the symptoms of the disease are the direct result of the RAG hypomorphism and some of the symptoms are caused by malfunctions of their CD4 T cells.

#### 論文審査の結果の要旨

申請者は、自然発生変異マウス (MM マウス) のリンパ球初期発生の障害と末梢血におけるメモリーT細胞の頻度増加の原因となる第2染色体の遺伝子異常が、RAG1 遺伝子の機能を低下させる点変異 972R→Gであることを明らかにした。その臨床的特徴が、ヒト RAG1 における相当部位の突然変異を原因とし、紅斑、肝脾腫、好酸球増多症、高 IgE 血症を伴う先天性免疫不全症：オーメン症候群と極めて類似していることから、MM マウスは、オーメン症候群のマウスモデルと言えることを示した。さらに詳細な解析により、リンパ球の発生障害により末梢血のリンパ球が不足する MM マウスにおいて、CD4 T細胞のホメオスタティックな増殖が亢進していること、および MM マウスの高 IgE 血症が、CD4 T細胞、IL-4、IL-6、CD40 に依存することを明らかにし、オーメン症候群の病態の理解に有用な知見を提供した。本論文の業績は、博士 (生命機能学) の学位に値する。