

Title	Four-step model for class II MHC-associated autoimmune disease development
Author(s)	奥山, 祐子
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/58501
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【75】

論文審査の結果の要旨

本研究は、MHCクラス2拘束性の自己免疫疾患の発症機序における独創的な“4ステップ仮説”を提示するものである。従来の定説とは異なり、CD4+T細胞による組織特異的抗原認識がなくとも、遺伝的、もしくは環境的な要因から標的臓器においてIL-6アンブ依存的にサイトカインシグナル伝達が亢進することで、MHCクラス2拘束性の自己免疫疾患を発症しうることを示した。試験管内での遺伝子発現やタンパク質発現解析だけでなく、多くの遺伝子改変マウスを用いた関節炎自然発症の病態解析が行われている。また関節腔内への薬剤、T細胞投与による実験的関節炎誘導モデルが確立され、関節局所での遺伝子発現抑制も実現した。また、生体内での疾患発症に結びつくより確かな実験結果が示された。本研究の内容は、今後の免疫疾患研究においてきわめて重要な意義を持つものである。よって本研究は博士学位に値するものと認める。

論文内容の要旨

Cognate antigen recognition by CD4⁺ T cells is thought to contribute to the tissue specificity of various autoimmune diseases, particularly conditions that are associated with class II MHC alleles. Here, however, we show that the localized, class II MHC-dependent arthritis in F759 mice depends on a different mechanism. This disease critically depends on local events that accumulate activated CD4⁺ T cells followed by the activation of an IL-6 signaling amplifier in the joints. In fact, interactions between tissue-specific antigens and CD4⁺ T cells do not appear to play a significant etiologic role. We found that, overall, the development of certain class II MHC-associated autoimmune diseases can be reduced to four steps: 1) CD4⁺ T cell activation regardless of the antigen-specificity, 2) local events inducing T cell accumulation, 3) enhanced sensitivity to T cell-derived cytokines in the tissue, and 4) activation of the IL-6 amplifier. Our results provide a possible explanation for why tissue specific antigens recognized by activated CD4⁺ T cells have not been identified in many autoimmune diseases, especially those strongly associated with class II MHC molecules.