The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Schlafen-8 is essential for lymphatic endothelial cell activation in experimental autoimmune encephalomyelitis
Author(s)	趙, 亮
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69455
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　趙　亮

論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	審良静男
	副　査	大阪大学教授	足崎知弘
	副　査	大阪大学教授	鈴木一博

論文審査の結果の要旨

Schlafen-8 (Slfn8)はSchlafenファミリーの一つである。この研究では、複数Slfnファミリー遺伝子欠損マウスを作製し、EAE（自己免疫性脳脊髄炎）の発症におけるSlfnファミリーの役割を検討した。その中でSlfn8-/-マウスはEAEに耐性を示した。また、Slfn8 － / － マウスでは、リンパ節における炎症性サイトカインの産生量に著しい低下が確認された。リンパ内皮細胞および線維芽細胞網様細胞におけるIL-6 mRNAレベルが、MOGによって増強されたことを示した。さらに、Slfn8 － / － マウス由来のリンパ内皮細胞にIL-6 mRNAレベルが野生型より減少した。また、Slfn8 － / －とWTマウスを放射線照射し、WTマウスの骨髄を移植してキメラマウスを作製し、非免疫系でSlfn8 が欠損したキメラマウスではMOD誘導IL-17発現量がWT型より減少したことを示した。したがって、Slfn8は、免疫系細胞ではなく、非免疫系の内皮細胞における炎症の調節を介して免疫系に関与していることを証明した。この論文はSlfn8の非免疫系細胞での炎症誘導機能を解明することで、意義は大きいと思われる。

以上の審査から申請者趙氏は医学博士学位授与に値すると判断した。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	趙　亮
論文題名 Title	Schlafen-8 is essential for lymphatic endothelial cell activation in experimental autoimmune encephalomyelitis (Schlafen8はリンパ管内皮細胞の活性化に重要である)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

Schlafen-8 (Slfn8)はSchlafenファミリーの一つである。Schlafen-8はTLR4のリガンドであるLPSやI型インターフェロンの刺激によって非常に強く誘導される。近年、Slfn-8のTgマウスを用いた研究からT細胞の発生と成長に関連する可能性が指摘されていますが、Slfn-8遺伝子欠損（Slfn-8-/-）マウスを用いた解析からT細胞は正常であることを明らかにしました。そこで私達はEAE（実験的自己免疫性脳脊髄炎）モデルやchitinを用いたアレルギーモデルを使って、Slfn-8の生体内での機能を明らかにすることを本研究の目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）は実験的脳脊髄炎であり、多発性硬化症（MS）の動物モデルとして広く使用されている。この研究では、我々は複数Slfnファミリー遺伝子欠損マウスを作製し、EAEの発症におけるSlfnファミリーの役割を検討した。その中でもSlfn8-/-マウスはEAEに耐性を示した。また、Slfn8－/－マウスでは、リンパ節における炎症性サイトカインの産生量に著しい低下が確認された。

野生型及びSlfn8－/－マウスにおいて免疫系細胞に大きな差異は認められなかった。そこで次にEAEモデルに非免疫系細胞であるリンパ内皮細胞および線維芽細胞網様細胞における役割を調べたところ、リンパ内皮細胞および線維芽細胞網様細胞におけるIL-6 mRNAレベルが、MOGによって増強されたことを示した。 さらに、Slfn8－/－マウス由来のリンパ内皮細胞にIL-6 mRNAレベルが野生型より減少した。以上の事から、Slfn8はリンパ内皮細胞で機能している事が考えられる。

また、Slfn8－/－とWTマウスを放射線照射し、WTマウスの骨髄を移植してキメラマウスを作製した。それらのマウスにEAEのモデルを行いMOD誘導IL-17を調べたところ、非免疫系でSlfn8 が欠損したキメラマウスではその発現量がWT型より減少したことを示した。したがって、Slfn8は、免疫系細胞ではなく、非免疫系の内皮細胞における炎症の調節を介して免疫系に関与していることを示した。

総　括(Conclusion)〕

Slfn8－/－マウスがEAEの発生に耐性であることを実証した。また、Slfn8は、内皮細胞における炎症の調節を介して免疫系に関与していることを示した。