

氏名	飯塚 晃		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 9176 号		
学位授与年月	平成 31年 3月 25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Allergy inhibitory receptor-1 inhibits autoantibody production via upregulation of apoptotic debris clearance by macrophages (Allergy inhibitory receptor-1 はマクロファージにおけるアポトーシス細胞の貪食を介した自己抗体産生を抑制する)		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	藤本 学
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	渋谷 和子
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	臼井 丈一
副査	筑波大学講師	博士（医学）	金森 章浩

論文の内容の要旨

飯塚 晃氏の博士学位論文は、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(Systemic lupus erythematosus; SLE)の病態における Allergy inhibitory receptor-1 の役割を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

(目的) SLE は自己抗体産生、免疫複合体および多臓器への炎症を特徴とする自己免疫疾患の1つである。しかし、本症の発症機序については未だに不明な点が多い。Allergy inhibitory receptor-1 (Allergin-1) は近年同定された新規免疫抑制分子である。Allergin-1 は免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、細胞質ドメインに immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif をもつ。Allergin-1 を欠損したマウスにおいては、SLE の特徴の1つである自己抗体産生が加齢に伴って認められることから、Allergin-1 は SLE に病態へ関与している可能性が考えられる。本研究は、SLE 様病態発症における Allergin-1 の機能解析を目的としたものである。

(対象と方法) 著者は以下の方法を用いて研究を行なった。(1) C57BL/6 マウス(野生型マウス)の脾臓中免疫細胞における Allergin-1 発現をフローサイトメトリー (FCM) により解析した。(2) Naive マウスにおける血清中抗 dsDNA 抗体価、血清中抗ヒストン抗体価および尿中アルブミン量を、Enzyme linked immunosorbent assay

(ELISA)法を用いて検討した。(3)アポトーシス細胞投与マウスにおける血清中の抗 dsDNA 抗体価および抗ヒストン抗体価と尿中アルブミン量を、ELISA 法を用いて検討した。(4)アポトーシス細胞投与マウスにおける腎糸球体における病理像および IgG、C3 沈着量について評価した。(5)野生型マウスの腹腔内、リンパ節、肝臓および腎臓中のマクロファージにおける Allergin-1 発現を FCM により解析した。(6)野生型マウスおよび Allergin-1 欠損マウス由来の腹腔内、リンパ節、肝臓および腎臓中のマクロファージと蛍光標識したマウス胸腺由来アポトーシス細胞を共培養し、マクロファージにおける貪食能を FCM により検討した。(7)野生型マウスおよび Allergin-1 欠損マウス由来マクロファージを用いて、Toll 様受容体(Toll-like receptor;TLR)である TLR4 および TLR7 刺激に対する Interleukin (IL)-6、Induce tumor necrosis factor (TNF)- α および IL-1 β 産生量について、ELISA 法を用いて検討した。

(結果) 著者は以下の結果を得たとしている。(1)Allergin-1 発現細胞を検討し、マクロファージ、樹状細胞、好中球上に発現を認めた。(2)Naive マウスにおける血清中抗 dsDNA 抗体価、血清中抗ヒストン抗体価および尿中アルブミン量において、野生型マウスと Allergin-1 欠損マウス間で有意な差を認めなかった。(3)アポトーシス細胞投与後、血清中抗 dsDNA 抗体価および抗ヒストン抗体価が、野生型マウスに比べて Allergin-1 欠損マウスで有意に増加したが、アルブミン尿はアポトーシス細胞投与後のマウスで陰性であった。(4)アポトーシス細胞投与後のマウスにおいて、腎病変、IgG および C3 沈着は陰性であった。(5)野生型マウスの腹腔内、リンパ節、肝臓および腎臓中のいずれのマクロファージにおいても Allergin-1 の発現を認めた。(6)野生型マウスに比べて Allergin-1 欠損マウス由来のマクロファージにおいて貪食能の有意な低下を認めた。(7)マクロファージへの TLR4 刺激後、TNF- α 産生量が野生型マウスに比べて Allergin-1 欠損マウス由来のマクロファージで有意に増加していた。TLR7 刺激後、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 産生量のいずれにおいても、野生型マウスに比べて Allergin-1 欠損マウス由来のマクロファージで有意な増加を認めた。

(考察) Allergin-1 は、細胞内に ITIM 様ドメインと、その下流に Src homology region 2 domain-containing phosphatase (SHP)-2 を持つことが知られている。SHP-2 は、通常は脱リン酸化酵素として、貪食関連分子の活性を抑制することで、アポトーシス細胞の貪食を負に制御する。しかし、その一方で、SHP-2 活性が過剰になると、活性酸素種(Reactive oxygen species;ROS)産生を介した細胞活性を誘導することが報告されている。これらの知見から、著者は、Allergin-1 は SHP-2 の活性化を調節し、アポトーシス細胞に対する貪食作用を亢進している可能性が示唆されると考察している。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は、新規免疫抑制分子である Allergin-1 と自己免疫疾患である SLE との関連性について検討しており、アポトーシス細胞投与モデルマウスおよびアポトーシス細胞とマクロファージとの共培養を通じて、Allergin-1 がアポトーシス細胞の貪食を介した自己抗体産生を制御している可能性を論理的に示している。SLE は発症機序が未だに不明な難病であり、本研究がさらに進めば、Allergin-1 を標的とした新たな SLE の治療戦略を確立できる可能性を秘めており、今後の自己免疫疾患治療への発展に大きく貢献できることが期待できる。

平成 31 年 1 月 16 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。