

Title	Genetic Dissection of Systemic Lupus Erythematosus Pathogenesis: Partial Functional Complementation between Sle1 and Sle3/5 Demonstrates Requirement for Intracellular Coexpression for Full Phenotypic Expression of Lupus
Sub Title	全身性エリテマトーデスの成因に関する遺伝学的解析 : Sle1とSle3/5の部分的機能補完は、完全なループス表現型発現のために細胞内共発現が要求されることを示す
Author	涌井, 昌俊(Wakui, Masatoshi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.4 (2006. 12) ,p.18-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20061202-0018

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Genetic Dissection of Systemic Lupus Erythematosus Pathogenesis: Partial Functional Complementation between *Sle1* and *Sle3/5* Demonstrates Requirement for Intracellular Coexpression for Full Phenotypic Expression of Lupus

(全身性エリテマトーデスの成因に関する遺伝学的解析: *Sle1*と*Sle3/5*の部分的機能補完は、完全なループス表現型発現のために細胞内共発現が要求されることを示す)

涌井 昌俊

内容の要旨

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は、複数の遺伝子が関与する多因子性自己免疫疾患である。ニュージーランドブラック (New Zealand Black: NZB) 系統とニュージーランドホワイト (New Zealand White: NZW) 系統のF1モデルをもとに樹立されたNZM2410系統マウスは、(NZB x NZW) F1と同様にループスを自然発症する。NZM2410系統から同定された2つのSLE感受性遺伝子座、*Sle1*と*Sle3/5*はそれぞれ1番染色体と7番染色体上に位置し、いずれもNZW系統のゲノムに由来する。C57BL/6 (B6) 系統を背景に、*Sle1*と*Sle3/5*のいずれか一方を有するコンジュニックマウス (B6.*Sle1*およびB6.*Sle3/5*) は、ループスに関連した免疫学的特徴を呈するものの、その程度は軽微である。一方、*Sle1*と*Sle3/5*の両方を有するコンジュニックマウス (B6.*Sle1.Sle3/5*) では顕著な病的表現型が認められることから、ループスの発症にはこれらのSLE感受性遺伝子座の相互作用が極めて重要であることが示唆される。混合キメラモデルを用いた先行研究により、*Sle1*と*Sle3/5*は異なる細胞群によって機能的に発現することが指摘された。したがって、B6.*Sle1*とB6.*Sle3/5*の骨髄を組み合わせてキメラを作成することでB6.*Sle1.Sle3/5*マウスで観察されるループス表現型が十分に再現されると予想された。我々は種々のドナー骨髄の組み合わせ (B6+B6、B6.*Sle1*+B6、B6+B6.*Sle3/5*、B6.*Sle1*+B6.*Sle3/5*、B6+B6.*Sle1.Sle3/5*、およびB6.*Sle1*+B6.*Sle1.Sle3/5*) による混合キメラについて、アロタイプマーカーを利用してドナー由来特異的に、または非特異的に免疫学的評価をおこなった。予想に反して、B6.*Sle1*とB6.*Sle3/5*の骨髄による混合キメラの表現型は、これらの遺伝子座の部分的な機能補完のみを示した。具体的には、マウスループスの典型的な表現型である脾腫、CD4/CD8 T細胞比の上昇、自己抗体のエピトープ拡大がB6+B6.*Sle1.Sle3/5*の混合キメラで顕著に進展したのに対して、B6.*Sle1*+B6.*Sle3/5*では軽度で認められるのみであった。このように本研究は、SLEの成立につながる遺伝子相互作用を完全に発揮するためにNZWゲノムに由来する2つの重要な疾患感受性遺伝子座が細胞内で機能的に共発現しなければならないことを明らかにした。

論文審査の要旨

本研究では、ループスコンジュニックマウスの組み合わせによる混合骨髄キメラの表現型に基づいて、2つの感受性遺伝子座、*Sle1*と*Sle3/5*の相互作用について検討した。その結果、著明なループス表現型をもたらす遺伝子相互作用を発揮するには、これらの遺伝子座の細胞内共発現が要求されることが示された。

審査では、まず*Sle1*および*Sle3/5*に相当する染色体領域の基本事項について問われた。これに対し、それぞれ約140cM、40cMの領域であり、その後の連鎖解析により、*Sle1*は*Sle1a-d*の4つの領域に、*Sle3/5*は*Sle3*と*Sle5*に分けられると回答された。*Sle3/5*領域では600個以上の遺伝子の存在が推定され、一方*Sle1*に関して有力な候補分子として最近Cr2遺伝子とLy108遺伝子が報告されていると回答された。ハイコンジュニックマウスドナーを用いた混合キメラにおける脾臓B細胞の比率減少に関して、細胞数自体の変化について問われ、これに対し、正常ないし増加を示したとの回答がなされた。これに関連して、本論文では全体を通じて細胞サブセットを比率のみで論じていることが指摘され、むしろ細胞数で解析し検討する方が望ましいと助言された。各キメラの腎炎の評価に関する質問に対して、病理学者による予備的検討をおこなったところ、組織学的変化が観察されたものの、gradingのような数量化が困難で、他の表現型のような明瞭な評価が困難であったと回答された。*Sle1*と*Sle3/5*の相互作用が樹状細胞サブセットにもたらす効果についての質問に対して、今回用いたアロタイプマーカーでは樹状細胞のドナー由来を識別できないので内因性・外因性の評価が不可能であったと回答された。その評価を可能にするにはLy5 (CD45) アロタイプマーカーの利用が必要であることも回答された。ホスト由来細胞の残存に関する質問に対し、低用量照射を採用したのでホストの造血系細胞がある程度残存していると考えられ、このため一部のデータに関してはループスコンジュニックマウスドナー由来細胞の効果が希釈されて観察されたかもしれないと回答された。本研究ではホストがRag遺伝子ノックアウトマウスなので、ホスト由来のB細胞とT細胞は存在しないことも回答された。本論文中において*Sle3/5*によるT細胞のCD4:CD8比の上昇を論じる記述の一部が不明瞭であるとの指摘がなされ、根拠を明確に示すような工夫を求められた。最後に、今回 New Zealand (NZ) モデルに着目した理由を問われ、これに対し、他の自然発症マウスモデルと比べてヒトSLEの臨床像により近いと考えられたためであると回答された。

以上のように、本研究は今後検討されるべき課題を残しているものの、遺伝学的側面からSLEの成因を解明するうえで有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 池田 康夫
微生物学・免疫学 小安 重夫 分子生物学 清水 信義
病理学 岡田 保典

学力確認担当者: 池田 康夫、小安 重夫
審査委員長: 小安 重夫

試問日: 平成18年 8月21日