

論文審査の要旨及び担当者

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |   |     |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---|-----|-------|
| 報告番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 石 垣 星 |
| 論文審査担当者 主 査 内科学 金子 祐 子<br>内科学 中 原 仁 微生物学・免疫学 石 垣 和 慶<br>内科学 福 永 興 壹<br>学力確認担当者： 審査委員長：中原 仁<br>試問日：2025年 1月15日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |   |     |       |
| ( 論 文 審 査 の 要 旨 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |   |     |       |
| 論文題名：Expansion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor producing CD4+ T cells in an animal model with enhanced interleukin-1 signal<br>(インターロイキン-1シグナル増強動物モデルにおける顆粒球マクロファージコロニー刺激因子産生CD4+T細胞の増殖に関する研究)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       |   |     |       |
| インターロイキン-1 (interleukin 1: IL-1) は向炎症性サイトカインで、生体内にはIL-1を競合的に阻害するIL-1受容体拮抗分子 (interleukin 1 receptor antagonist: IL-1Ra) が存在する。IL-1Raの標的遺伝子破壊 (IL-1Ra knockout: IL-1Ra KO) マウスは、大動脈炎、関節炎、皮膚炎を自然発症する。IL-1Ra KOマウスのリンパ組織に存在するCD4+ T細胞が顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte macrophage-colony-stimulating factor: GM-CSF) を野生型と比較して多く産生していることを、刺激した細胞の細胞内染色を用いたフローサイトメトリー法および、細胞から抽出したメッセンジャーRNAを次世代シーケンサーによる網羅的伝子解析手法で明らかにした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |   |     |       |
| 審査では、まず大型血管炎とIL-1の関連やゲノムワイド関連解析 (genome-wide association studies: GWAS) について質問がなされた。IL-1に関与するシグナル伝達経路と疾患活動性の相関、治療反応性不良群における血清IL-1β濃度の上昇を当研究室から報告している。GWASではIL1Bに関連のある領域については報告がないと回答された。次に、T細胞へ注目した理由について質問がなされた。本モデル動物で関節炎を発症した個体由来のT細胞をヌードマウスへ移入すると関節炎が誘導されること、CD4+ T細胞分画を除去した全T細胞の移入により関節炎の発症抑制されることから、T細胞の病原性に着目したと回答された。本研究の限界については、GM-CSF阻害薬の投与実験、GM-CSF遺伝子欠損マウスとの交配、CD4+ T細胞選択的GM-CSF遺伝子欠損モデル作成などによる検討が未実施であり、今後の研究課題であると回答された。さらに、病変部位でのGM-CSF産生CD4+ T細胞の存在に関して、本研究では蛍光色素による多重染色法を用いておらず、厳密な意味での証明となり得ないのではとの質問がなされた。本研究では、連続切片を用いた免疫組織化学染色法を実施しているため、厳密な産生については証明できていないと回答された。また、GM-CSF産生CD4+ T細胞のみが病原性を有するかについては、γδ T細胞やB細胞等の他のGM-CSFを産生する免疫細胞の関与について検討を行っていないため、今回の実験結果のみでは判断が困難との回答がなされた。最後に、IL-1Ra KOマウスに対して、IL-1Raの補充により、GM-CSF産生CD4+ T細胞が従来の野生型と同等の割合で存在し、大動脈炎、関節炎、皮膚炎の発症を抑制可能か質問がなされた。マウスのリコンビナントIL-1Raタンパクを用いた補充実験は行っていないと回答された。 |       |   |     |       |
| 以上、本研究では、IL-1Ra KOマウスを用いてIL-1シグナル増強下でGM-CSF産生CD4+ T細胞が二次リンパ組織で増殖し、炎症組織に浸潤している可能性を免疫学的、組織学的に示した。未解明な点が残るものの、IL-1シグナルの増強によって駆動されるGM-CSF産生CD4+ T細胞がヒトの炎症病理に関与を示唆する有意義な研究であると評価された。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |   |     |       |