

# 論文審査の結果の要旨

氏名 妹尾 彬正

本論文は9章から構成されている。1章には本論文の要旨が書かれており、2章は序章、3章は材料および方法、4章は結果となっている。続いて、5章には結果に対する考察が述べられており、6章には図表がまとめられている。7章は略語表、8章は参考論文の一覧であり、9章には謝辞が述べられている。全体として本論文は、情報科学的解析から抽出された関節リウマチ関連遺伝子である DCIR の多発性硬化症における役割について論が展開されている。

妹尾氏の所属研究室では、関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) 様の自己免疫性関節炎を自然発症する2系統の遺伝子改変マウスの関節局所における網羅的な遺伝子発現解析を比較した結果、共通に発現の上昇が認められる遺伝子として Dendritic cell immunoreceptor (DCIR) を同定した。DCIR は C 型レクチン受容体ファミリーの一員であり、細胞外に糖認識ドメイン、および、細胞内に immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIM) をもつ。そのため、DCIR を発現している細胞に、ある種の糖鎖結合分子に結合することにより、その細胞の生理活性が抑制されることが予期されている。実際に、妹尾氏の所属研究室ではこれまでに DCIR 遺伝子欠損マウスを作製し、DCIR は Th17 細胞の活性化を抑制することによりコラーゲン誘導関節炎 (RA に対するマウスモデルの一つ) を抑制する働きがあることを報告している。

Th17 細胞の異常な活性化によって発症する自己免疫疾患としては、RA の他に中枢神経系の脱髄疾患である多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) が知られている。それゆえ、MS の場合においても Th17 細胞の機能制御に DCIR の関与が予期されるものの、その詳細については明らかにされていない。そこで、妹尾氏は DCIR 遺伝子欠損マウスに実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis: EAE、MS に対するマウスモデルの一つ) を誘導し、MS/EAE における DCIR の役割について解析を行った。その結果、当該マウスでは野生型マウスと比較して EAE の発症時に見られる四肢の麻痺

などが重篤化し、脊髄における炎症も重症化することを明らかにした。その際、DCIR 遺伝子欠損マウスでは EAE の増悪期における中枢および末梢組織において樹状細胞と CD4 陽性 T 細胞の数が野生型マウスと比較して顕著に増加しており、さらに、リンパ節細胞の抗原特異的な免疫応答の亢進が観察された。また、マウスに EAE を誘導する際に、結核死菌を用いるが、DCIR 遺伝子欠損マウスのマクロファージでは、結核死菌の刺激による炎症性サイトカインの産生が亢進することを見出し、DCIR 欠損マウスにおける EAE の重症化の一因である可能性を示した。DCIR の機能を明確にすることにより、MS などの自己免疫疾患に対する新たな創薬開発の基盤を提供できる可能性が期待され、本研究の成果は高く評価される。

なお、本論文は丸橋拓海、海部知則、藤門範行、馬光宇、服部正平、西城忍、岩倉洋一郎との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断された。

したがって、審査員一同、博士（科学）の学位を授与できると認めた。