

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 永井 智彦

〔題名〕

Pathogenic Function of Herpesvirus Entry Mediator in Experimental Autoimmune Uveitis by Induction of Th1- and Th17-Type T Cell Responses

(実験的自己免疫性ぶどう膜炎におけるTh1/Th17を介したHerpesvirus Entry Mediatorの病態関与について)

〔要旨〕

【目的】HVEM (herpesvirus entry mediator)はTNFレセプタースーパーファミリーに属する細胞膜蛋白で、レセプターとして作用する場合は刺激性に、リガンドとして作用する場合は抑制性に免疫反応を制御する共シグナル分子である。本研究ではヒトぶどう膜炎の動物モデルである実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) におけるHVEMの役割を検討した。

【方法】野生型C57BL/6マウスおよびHVEMノックアウトマウス (HVEM KO) BTLAノックアウトマウス (BTLA KO) LIGHTノックアウトマウス (LIGHT KO) にEAUを誘導し、臨床学および組織学的スコアリングで炎症評価を行った。免疫学的機能評価のため、EAU誘導21日後にマウスのリンパ節を採取しIRBPによる再刺激後、上清中に産生された炎症性サイトカインおよびケモカインをBio-Plex Pro Mouse 23-plex kit[®]にて測定した。T細胞増殖能は³H-チミジン取込み法、Th17細胞分化はフローサイトメトリーを用いて解析した。

【結果】野生型マウスと比較して、HVEM KO群、BTLA KO群、LIGHT KO群ではいずれもEAUの臨床学および組織学的スコアリングが有意に低下しており、BTLA-HVEM、LIGHT-HVEM経路を介したHVEMの刺激性シグナルがEAUの発症に重要であることが明らかとなった。また、HVEM KO群、BTLA KO群、LIGHT KO群ではIFN γ やIL-17Aといったサイトカインの産生およびT細胞増殖能が有意に抑制されていることから、HVEMによるEAU発症・進展のメカニズムにはTh1およびTh17を介した免疫応答が関与していることが示唆された。

【結論】今回の研究でHVEM共シグナルはTh1およびTh17タイプの T細胞を介した実験的ぶどう膜炎の誘導に関与していることが明らかとなった。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1471 号	氏 名	永井 智彦
論文審査担当者	主査教授	谷澤 幸生	
	副査教授	玉田 耕玲	
	副査教授	木村 和博	
学位論文題目 Pathogenic Function of Herpesvirus Entry Mediator in Experimental Autoimmune Uveitis by Induction of Th1- and Th17-Type T Cell Responses (実験的自己免疫性ぶどう膜炎における Th1/Th17 を介した Herpesvirus Entry Mediator の病態関与について)			
学位論文の関連論文題目 Pathogenic Function of Herpesvirus Entry Mediator in Experimental Autoimmune Uveitis by Induction of Th1- and Th17-Type T Cell Responses (実験的自己免疫性ぶどう膜炎における Th1/Th17 を介した Herpesvirus Entry Mediator の病態関与について)			
掲載雑誌名 Journal of Immunology 196:2947-2954, Nov. 2016 掲載 (論文審査の要旨)			
<p>共シグナル分子である HVEM (herpesvirus entry mediator) は、レセプターとして作用する場合は刺激性に、リガンドとして作用する場合は抑制性に作用することが報告されている。本研究ではヒトぶどう膜炎の動物モデルである実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (EAU) における HVEM の役割を明らかにすることを目的とした。</p> <p>実験モデルとしては、野生型 C57BL/6 マウスおよび HVEM ノックアウトマウス (HVEM KO) BTLA ノックアウトマウス (BTLA KO) LIGHT ノックアウトマウス (LIGHT KO) に EAU を誘導し、臨床学のおよび組織学的スコアリングで炎症評価を行った。免疫学的機能評価のため、EAU を誘導したマウスのリンパ節の T 細胞を採取し IRBP により再刺激し T 細胞増殖能を評価した。また培養上清中の炎症性サイトカインおよびケモカインを測定した。</p> <p>結果は、野生型マウスと比較して、HVEM KO 群、BTLA KO 群、LIGHT KO 群ではいずれも EAU の臨床学のおよび組織学的スコアリングが有意に低下しており、BTLA-HVEM、LIGHT-HVEM 経路を介した HVEM の刺激性シグナルが EAU の発症に重要であることが明らかとなった。また、HVEM KO 群、BTLA KO 群、LIGHT KO 群では IFNγ や IL-17A といったサイトカインの産生および T 細胞増殖能が有意に抑制されていることから、HVEM による EAU 発症・進展のメカニズムには Th1 および Th17 を介した免疫応答が関与していることが示唆された。</p> <p>また EAU を誘導したマウスに抗 HVEM 抗体を投与することにより組織学的スコアを有意に改善させ EAU の炎症を抑制することができることを示した。</p> <p>今回の研究で HVEM 共シグナルは Th1 および Th17 タイプの T 細胞を介した実験的ぶどう膜炎の誘導に関与しており、HVEM を阻害することによりぶどう膜炎の病勢を改善しうることを明らかにした。よって本研究を学位論文として価値のあるものと認めた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			