

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 口 甲口保 乙 口 乙口保 口 修	氏名	黒澤 実愛
審査委員	主 査 吉本 勝彦 副 査 藤猪 英樹 副 査 伊賀 弘起		

題 目

NF- κ B2 Controls the Migratory Activity of Memory T Cells by Regulating Expression of CXCR4 in a Mouse Model of Sjögren's Syndrome

(シェーグレン症候群モデルマウスにおいて、NF- κ B2はCXCR4の発現調節を介してメモリーT細胞の遊走活性を制御する)

要 旨

T細胞におけるケモカインシグナルの異常は標的臓器への遊走を促し、自己免疫疾患の原因となる。しかしながら、自己免疫反応を引き起こすケモカインや受容体、T細胞分画に関しては不明な点が多い。本研究では、自己免疫疾患の一つであるシェーグレン症候群の疾患モデルであるリンパ形成不全 (*aly/aly*)マウス (NF- κ B-inducing kinase遺伝子点変異マウス) を用いて、T細胞の自己免疫反応におけるCXCL12とその受容体であるCXCR4の役割を解析した。

*aly/aly*マウスの唾液腺におけるT細胞の免疫学的表現型を、フローサイトメータ、共焦点レーザー顕微鏡などで解析した。*in vitro*では、いくつかのケモカイン(CXCL9, 10, 11, 12)に対するT細胞の遊走能を遊走試験により検討した。また、ケモカインやその受容体、TGF β 受容体などの遺伝子発現を定量的RT-PCR及びフローサイトメトリーを用いて解析した。加えて、CXCR4のアンタゴニストであるAMD3100を*aly/aly*マウスに投与し、自己免疫疾患の発症抑制効果を病理学的に検討した。

*in vitro*において、*aly/aly*マウスのエフェクターメモリーT (TEM)細胞はCXCL12に対する遊走能が対照マウスと比較して有意に高いことが分かった。また、*aly/aly*マウスにおいて標的細胞である唾液腺細胞にCXCL12が多く発現していることを確認した。NF- κ B2シグナルに異常を有する*aly/aly*マウスTEM細胞に比して、NF- κ B1シグナル障害を有するNF- κ B1ノックアウトマウスのTEM細胞はCXCL12に対する高い遊走能を示さなかった。加えて、*aly/aly*マウスのTEM細胞においてTGF β 受容体 I と II が強発現していた。さらに、AMD3100を腹腔内投与すると、TEM細胞の唾液腺及び涙腺への浸潤を減少することによって、*aly/aly*マウスにおける自己免疫疾患が抑制された。

以上より、本研究は歯科医学の発展に寄与する優れた研究内容であり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士(歯学)の学位と授与するに十分に値すると判定した。