

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 990 号	氏 名	羅 宏敏
論文審査担当者	主 査 谷口 俊一郎 副 査 鈴木 龍雄 ・ 田淵 克彦		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>Matsumoto Eosinophilia Shinshu (MES) 系ラットは末梢血における好酸球増多、および多くの臓器における好酸球浸潤炎症性病変を遺伝的に自然発症するモデル動物である。以前の (ACI×MES)×MES 戻し交雑ラット集団を用いた解析により、好酸球増多症の主要原因遺伝子が第 19 染色体上に、さらに末梢血中の好酸球数に影響する修飾遺伝子が第 1 染色体上に存在することが明らかとされた。その後の研究で好酸球増多症の原因は MES 系ラット系統の第 19 染色体上の Cytochrome b-245, alpha polypeptide (<i>Cyba</i>) 遺伝子の機能喪失型突然変異であることが明らかとされた。第 1 染色体上の修飾遺伝子に関しては、ACI 型の対立遺伝子が血中好酸球数を低下させる効果を有することが判ったが、その遺伝子は明らかとされていなかった。第 1 染色体上に存在するインターロイキン 33 (Interleukin-33; <i>Il33</i>) 遺伝子にコードされる IL-33 は、好酸球制御にも深く関与することが報告されていた。</p> <p>これらの知見に基づき、ラット系統間の <i>Il33</i> 遺伝子の塩基多型検索、IL-33 タンパク質の活性調査、および <i>Cyba</i> 遺伝子と <i>Il33</i> 遺伝子との相互作用の解析を行い、<i>Il33</i> 遺伝子が好酸球増多症に対する修飾因子である可能性を検証した。</p> <p>その結果、羅宏敏は次の結論を得た</p> <ol style="list-style-type: none"><i>Il33</i> 遺伝子の cDNA の塩基配列を決定した結果、MES 系ラットと ACI 系ラットの間でミスセンス塩基置換が同定された。ACI ラット系統には IL-33 に G171S アミノ酸置換が存在する。G171S アミノ酸置換を含む ACI 型リコンビナント IL-33 は活性低下型である。<ol style="list-style-type: none">HEK293 培養細胞を用いた NF-κB 依存性レポーターアッセイにおいて、ACI 型 IL-33 により惹起される NF-κB 活性は MES 型 IL-33 の約 50%程度にとどまることが確認された。マウスに腹腔内投与した場合、ACI 型 IL-33 投与群での末梢血中好酸球数の上昇程度は MES 型 IL-33 投与群と比較して有意に低かった。(ACI×MES)×MES 戻し交雑ラット集団において、ACI 型 <i>Il33</i> 遺伝子の血中好酸球数を低下させる効果は、好酸球増多症を発症したラット群においてのみ認められた。<ol style="list-style-type: none"><i>Cyba</i>^{mes/ACI} 遺伝子型をもつ戻し交雑ラット群では <i>Il33</i>^{MES/ACI} 群と <i>Il33</i>^{MES/MES} 群との間で末梢血中好酸球数に有意差は認められなかった。一方、<i>Cyba</i>^{mes/mes} 遺伝子型をもつ交雑ラット群では <i>Il33</i>^{MES/ACI} 群が <i>Il33</i>^{MES/MES} 群よりも有意に低い末梢血中好酸球数を持っていた。 <p>以上の結果から、インターロイキン 33 遺伝子多型はラットにおける好酸球増多症の修飾因子であり、その活性の強弱は好酸球関連疾患において重要な役割を持つことが示唆された。このような羅宏敏の研究成果は喘息など好酸球が関与するヒト疾患に対する、IL-33 を標的とした新たな制御法の開発にもつながる重要、かつ意義あるものと考えられた。</p> <p>よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			