

氏名	つきた まきこ 突田 真紀子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	HLA-DR 発現 NOG マウスを用いたヒト液性免疫の誘導
論文審査委員	主査 教授 張替 秀郎 教授 石井 直人 教授 高井 俊行 教授 佐竹 正延

論文内容要旨

免疫系ヒト化マウスとは、異種細胞を拒絶しない免疫不全マウスにヒト造血幹細胞を移植し、血球系・免疫系の再構築を行ったマウスを指す。ヒトの免疫系を *in vivo* で解析するのに適したマウスモデルであり、多岐におよび利用されている。しかし従来のヒト化マウスでは適切な液性免疫応答が欠如しており、ヒト免疫応答を再現することができないのが最大の問題点であった。その原因の一つとして、ヒトとマウスの MHC (major histocompatibility complex : 主要組織適合遺伝子複合体) 分子の違いがあげられた。すなわち、免疫系ヒト化マウスでは、マウス内で分化したヒト T 細胞がマウス MHC 拘束性 (マウスの MHC のみを認識) であるために、HLA を発現するヒト B 細胞と相互作用ができず、ヘルパー T 細胞からの抗体クラススイッチ誘導に必要なシグナルが B 細胞に供与されないことが推察された。この免疫応答不全を改善するため、今回、マウス・ヒト間で MHC 分子を一致させたヒト化マウスモデルを作成した。超免疫不全マウスである NOD/shi-scid/ γc^{null} (NOG) マウスにヒト MHC クラス II 分子である HLA (human leukocyte antigen : ヒト白血球型抗原) -DR4 分子をマウスの MHC クラス II プロモータ下に発現させたトランスジェニックマウスを作成した (NOG/HLA-DR4)。さらにマウス MHC クラス II 分子をコードする I-A 遺伝子をノックアウトしたマウスと掛け合わせ、MHC クラス II 分子が全てヒト HLA-DR4 分子となる NOG マウスを作成した (NOG/HLA-DR4/IA^{-/-})。このマウスに同じ HLA クラス II のハプロタイプを有するヒト造血幹細胞を移植することにより、HLA の一致した免疫系ヒト化マウスを作成した。HLA 一致ヒト化マウスでは従来のヒト化マウス同様にヒト T 細胞と B 細胞が観察され、*in vivo* で TNP-OVA (trinitrophenol : トリニトロフェノール、ovalbumin : オブアルブミン) タンパクで免疫すると、抗原特異的な IgG 抗体の産生がみられ、免疫応答が改善していることが示された。一方、HLA 不一致の造血幹細胞を移植されたヒト化マウスでは抗体のクラススイッチは確認できなかった。つまり、HLA 分子の一致により免疫応答が改善したものと判断された。今回作成したヒト化 NOG/HLA-DR4/IA^{-/-} マウスはヒト免疫応答の *in vivo* での解析に理想的なモデルマウスと思われた。

審査結果の要旨

博士論文題目 HLA-DR 発現 NOG マウスを用いたヒト液性免疫の誘導.....

所属専攻・分野名 医科学 専攻 血液・免疫病学 分野.....

学籍番号 氏名 突田 真紀子.....

ヒト疾患の病態・発症機序の解明のためには、生理現象・疾患を再現できるモデル系の確立が必須である。そのアプローチの一つとして異種細胞を拒絶しない免疫不全マウスを用いたアプローチがある。免疫系ヒト化マウスとは、免疫不全マウスにヒト造血幹細胞を移植し、血球系・免疫系の再構築を行ったマウスを指す。ヒトの免疫系を *in vivo* で解析するのに適したマウスモデルであり、多岐におよび利用されている。しかし従来のヒト化マウスでは適切な液性免疫応答が欠如しており、ヒト免疫応答を再現することができないのが最大の問題点であった。その原因の一つとして、ヒトとマウスの MHC (major histocompatibility complex : 主要組織適合遺伝子複合体) 分子の違いがあげられる。すなわち、免疫系ヒト化マウスでは、マウス内で分化したヒト T 細胞がマウス MHC 拘束性 (マウスの MHC のみを認識) であるために、HLA を発現するヒト B 細胞と相互作用ができず、ヘルパー T 細胞からの抗体クラススイッチ誘導に必要なシグナルが B 細胞に供与されないことが、適切な液性免疫応答を再現できない原因と考えられる。そこで、この免疫応答不全を改善するため、本研究ではマウス・ヒト間で MHC 分子を一致させたヒト化マウスモデルを作成した。まず、超免疫不全マウスである NOD/shi-scid/ γc^{null} (NOG) マウスにヒト MHC クラス II 分子である HLA (human leukocyte antigen : ヒト白血球型抗原) -DR4 分子をマウスの MHC クラス II プロモータ下に発現させたトランスジェニックマウスを作成した (NOG/HLA-DR4)。さらにマウス MHC クラス II 分子をコードする I-A 遺伝子をノックアウトしたマウスと掛け合わせ、MHC クラス II 分子が全てヒト HLA-DR4 分子となる NOG マウスを作成した (NOG/HLA-DR4/IA^{-/-})。このマウスに同じ HLA クラス II のハプロタイプを有するヒト造血幹細胞を移植することにより、HLA の一致した免疫系ヒト化マウスを作成した。HLA 一致ヒト化マウスでは従来のヒト化マウス同様にヒト T 細胞と B 細胞が観察され、*in vivo* で TNP-OVA (trinitrophenol : トリニトロフェノール、ovalbumin : オブアルブミン) タンパクで免疫すると、抗原特異的な IgG 抗体の産生がみられ、免疫応答が改善していることが示された。一方、HLA 不一致の造血幹細胞を移植されたヒト化マウスでは抗体のクラススイッチは確認できなかった。この結果から、HLA 分子の一致により免疫応答が改善したものと判断された。今回作成したヒト化 NOG/HLA-DR4/IA^{-/-} マウスはヒト免疫応答の *in vivo* での解析に理想的なモデルマウスであり、今後、ヒト疾患の病態解明にも貢献し得るモデル系であるといえる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。