



TITLE:

Increased number of T cells and exacerbated inflammatory pathophysiology in a human IgG4 knock-in MRL/lpr mouse model(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Gon, Takaho (Yoshie)

CITATION:

Gon, Takaho (Yoshie). Increased number of T cells and exacerbated inflammatory pathophysiology in a human IgG4 knock-in MRL/lpr mouse model. 京都大学, 2023, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2023-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24528>

RIGHT:

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	権 好穂 (権 淳英)
論文題目	Increased number of T cells and exacerbated inflammatory pathophysiology in a human IgG4 knock-in MRL/lpr mouse model (ヒト IgG4 ノックイン MRL/lpr モデルマウスにおける T 細胞数の増加と炎症病態の増悪)		
(論文内容の要旨)			
<p>IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は血清免疫グロブリン G4 (IgG4) の上昇と、多臓器の線維化・腫大・機能障害をきたす疾患である。治療としてステロイドが有効であるが易再燃性という問題があり治療法の改良が望まれる。鍵となる分子である IgG4 は、2001 年に浜野・川らにより発見されたが、病態における意義は未解明である。そこでヒト IgG4 の機能解析を目的に、遺伝子組み換えによる IgG4 ノックインマウス (IgG4-KI) を作成しその表現型の解析を行った。</p> <p>マウスは IgG1~3 を有し IgG4 を持たないが、マウス IgG1 は T-helper-2 細胞が誘導し補体と結合しないという点で、ヒトの IgG4 と類似している。そこで C57BL/6 マウス IgG1 重鎖 (IGH) 遺伝子 の定常領域とヒト IgG4 重鎖遺伝子の定常領域の配列をジーンターゲット法によって置換した。得られた C57BL/6-IgG4KI マウスにおいて、hIGHG4 遺伝子の mRNA 発現がマウス脾臓で検出された。しかし、hIgG4 タンパク質の血清中濃度は低く、各組織の免疫染色においても hIgG4 陽性細胞を確認できなかった。</p> <p>そこで、IgG4 の産生を高めるために、高γグロブリン血症とリンパ増殖性病態を呈する MRL/lpr マウスを使用し、戻し交配により MRL/lpr-IgG4KI マウスモデルを樹立した。その結果、16 週齢のマウスでは、血清中の IgG4 濃度が MRL/lpr マウスと比較し有意に高く、脾臓において IgG4 陽性形質細胞と腎糸球体への IgG4 の沈着を確認することができた。52 週齢の MRL/lpr-IgG4KI マウスにおいては唾液腺、甲状腺、肺、胃、膵臓、腎臓、前立腺の炎症スコアリングが MRL/lpr マウスと比較し有意に高かった。特に唾液腺や胃で炎症の悪化が認められた。脾細胞の解析において CD69 陽性の活性化リンパ球が MRL/lpr-IgG4KI マウスで増加しており CD3+B220+CD138+ T 細胞集団が有意に増加していた。</p> <p>以上結果をまとめると MRL/lpr-IgG4KI マウスモデルにおいて高ヒト IgG4 血症と IgG4 陽性形質細胞を脾臓に認め、CD3+B220+CD138+ T 細胞の増加を確認した。また、IgG4KI マウスにおいて全身の炎症病態が増悪していた。</p> <p>MRL/lpr マウスで認められる CD3+B220+CD138+ T 細胞は <i>in vitro</i> で pathogenic な抗体産生 B 細胞を刺激することが報告されており (Akkoyunlu, <i>Front Immunol.</i> 2020;11: 1569)、これらの細胞が MRL/lpr-IgG4KI マウスにおいて、抗体産生に関与し結果的に炎症病態を誘導した可能性が考えられた。</p> <p>機能解明が未だ十分でないヒト IgG4 をジーンターゲット法でノックインした MRL/lpr-IgG4KI マウスモデルを樹立し解析した。ノックインしたヒト IgG4 の生理的産生と組織沈着を確認し、このマウスが IgG4-RD のみならず、IgG4 サブクラスが病原性自己抗体となる天疱瘡や特発性膜性腎症、また IgG4 が IgE を抑制することで病態に関与するアレルギー疾患においても応用できる可能性が考えられた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は血清免疫グロブリン G4 (IgG4) の上昇と、多臓器の線維化・腫大・機能障害をきたす疾患である。ステロイドが有効であるが易再燃性という問題があり治療法の改良が望まれる。鍵となる **IgG4** の病態における意義は未解明であり、ヒト **IgG4** の機能解析を目的に、遺伝子組み換えによる **IgG4** ノックインマウス (**IgG4-KI**) を作製し、その表現型の解析を行った。

マウス **IgG1** とヒトの **IgG4** の機能が類似しているため、**C57BL/6** マウス **IgG1** 重鎖 (**IGH**) 定常領域とヒト **IgG4** 重鎖定常領域の遺伝子配列をジーンターゲット法によって置換した。その後、**IgG4** の産生を高めるために、戻し交配により **MRL/lpr-IgG4KI** マウスモデルを樹立した。その結果、**MRL/lpr-IgG4KI** マウスにおいて高 **IgG4** 血症、**IgG4** の組織への沈着、**CD3⁺B220⁺CD138⁺** T 細胞の増加と全身の炎症病態の増悪を確認した。

CD3⁺B220⁺CD138⁺ T 細胞は自己抗体産生 B 細胞を刺激することが報告されており、これらの細胞が抗体産生に関与し結果的に炎症病態を誘導した可能性が考えられた。

本研究は、ヒト **IgG4** の機能解明と、**IgG4-RD**、**IgG4** 型自己抗体産生疾患、**IgG4** が病態に関与するアレルギー疾患等の解明へ貢献が期待でき、寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 3 月 2 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降