

氏名	ZEGGAR Sonia
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5808 号
学位授与の日付	平成30年9月27日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Role of Lgals9 Deficiency in Attenuating Nephritis and Arthritis in BALB/c Mice in a Pristane-Induced Lupus Model (プリスタン誘導ループスモデルBALB/c マウスの Lgals9 欠損による腎炎および関節炎の保護効果)
論文審査委員	教授 松川昭博 教授 鶴殿平一郎 准教授 西田圭一郎

学位論文内容の要旨

In systemic lupus erythematosus (SLE), an autoimmune disease associated with multiple organ involvements, lupus nephritis determines prognosis and arthritis impairs quality of life of patients. Galectin-9 (Gal-9, Lgals9) is a β -galactoside binding lectin and the attempts for its clinical application have been made in autoimmune diseases, since recombinant Gal-9 as a ligand for Tim-3 induces apoptosis in activated CD4⁺ Tim-3⁺ Th1 cell. We investigated whether the deficiency of Lgals9 is beneficial or deleterious in lupus mice models.

Arthritis, proteinuria, and autoantibody production were assessed in Gal-9 +/+ and Gal-9 -/- pristane-injected BALB/c female mice, and renal pathology, joints inflammation, lipogranuloma formation were evaluated at 7 months after pristane injection. The subsets of inflammatory cells in spleen, peritoneal lavage, and expression of cytokines from peritoneal macrophages were analyzed. Lgals9 deficiency protects pristane-induced lupus model of BALB/c mice from immune-complex glomerulonephritis, arthritis, and peritoneal lipogranuloma formation. The population of T cell subsets and B cells in spleen and peritoneum was not altered by Lgals9 deficiency in pristane-injected BALB/c mice. Lgals9 deficiency protected mice from pristane-induced lupus without altering toll-like receptor 7-type I interferon pathway. Galectin-9 is required for the induction and development of lupus nephritis and arthritis in pristane-induced mice model of SLE. The current investigation provided a new strategy, in which the antagonism of Galectin-9 is beneficial for the treatment of nephritis and arthritis in SLE by targeting activated macrophages.

論文審査結果の要旨

自己免疫疾患である systemic lupus erythematosus (SLE) の障害は多臓器に及ぶが、ループス腎炎は患者の予後を左右し、関節炎は QOL に関わる。一方、Galectin-9 (Gal-9) は、CD4⁺Th1 細胞にアポトーシスを誘導することから、Gal-9 による自己免疫疾患治療への応用が検討されている。本研究では、Gal-9 欠損が自己免疫疾患に有益か有害かを明らかにすることを目的に行われた。pristane 誘発腎炎・関節炎を Gal-9 欠損マウスに誘導したところ、予想に反して、Gal-9 欠損マウスでは腎炎・関節炎とも有意に軽減した。このとき、脾臓における T 細胞および B 細胞サブセットに変化はなかった。腹腔マクロファージにおけるサイトカイン産生と TLR 発現にも差はなかった。しかし、腹腔内の脂肪組織の肉芽性炎症は、Gal-9 欠損マウスで軽減していることを明らかにし、それにより、腎炎・関節炎が軽減した可能性を示した。

本研究は予想と逆の結果となったため、その理由等につき、委員から多くの質問があった。腎炎・関節炎が軽減した原因につき、申請者は自身のデータを中心に回答した。メカニズム解析はいまだ検討の余地があるものの、Gal-9 阻害剤が SLE による腎炎・関節炎に有効である可能性を示した点で評価できる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。