

氏名	孫 翠明
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 6462 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 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	Spred2 controls the severity of Concanavalin A-induced liver damage by limiting interferon-gamma production by CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cells (Spred2 は、CD4 ⁺ および CD8 ⁺ T 細胞による IFN γ 産生を抑制し、コンカナバリン A 誘導肝傷害の重症度を制御する)
論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 富樫庸介 教授 八木孝仁

学位論文内容の要旨

Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) are involved in T cell-mediated liver damage. We focus on the role of Spred-2, a negative regulator of MAPK in concanavalin A (ConA)-induced liver injury. After ConA injection, Spred2-deficient mice (Spred2^{-/-}) developed more severe liver damage than wild-type (WT) mice with increased interferon- γ (IFN γ) production. Hepatic ERK phosphorylation was enhanced in Spred2^{-/-} mice, and pretreatment of Spred2^{-/-} mice with the MAPK/ERK inhibitor U0126 markedly inhibited the liver damage and reduced IFN γ production. Neutralization of IFN γ abolished the damage with decreased hepatic Stat1 activation in Spred2^{-/-} mice. IFN γ was mainly produced from CD4⁺ and CD8⁺ T cells, and their depletion decreased liver damage and IFN γ production. Transplantation of CD4⁺ and/or CD8⁺ T cells from Spred2^{-/-} mice into RAG1^{-/-} mice caused more severe liver damage than those from WT mice. Hepatic expression of T cell attractants, CXCL9 and CXCL10, was augmented in Spred2^{-/-} mice as compared to WT mice. Conversely, liver damage, IFN γ production and the recruitment of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in livers after Con A challenge were lower in Spred2 transgenic mice, and Spred2-overexpressing CD4⁺ and CD8⁺ T cells produced lower levels of IFN γ than WT cells upon stimulation with Con A in vitro. Thus, Spred2 is a novel regulator of T cell IFN γ production and Spred2-mediated inhibition of the ERK-MAPK pathway may be a new remedy for T cell-dependent liver damage.

論文審査結果の要旨

本研究は Concanavalin A 誘発性肝障害において MAP/ERK 経路を抑制する Spred2 の関与について Spred2 ノックアウト (KO) マウスを用いた研究である。Spred2 KO マウスでは野生型に比べて IFN γ 上昇を伴って著明な肝障害をきたした。MAPK/ERK インヒビターである U0126 投与により肝障害の軽減と IFN γ 産生減少が認められた。IFN γ は主に CD4⁺/CD8⁺T 細胞から産生され、その欠失は肝障害と IFN γ 産生を軽減することを示した。Spred2 トランスジェニック (TG) マウスにおいて ConA 投与後の肝障害、IFN γ 産生および CD4⁺/CD8⁺T 細胞浸潤は軽度であった。以上の検討を順序立てて行い、Spred2 は T 細胞を介した IFN γ 産生の新たな制御因子であることを証明した。Spred2 を介した MAPK/ERK 経路の抑制は T 細胞性肝障害の新たな治療法となりうることを示唆した意義ある研究である。

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。