

「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」  
平成 23 年度採択研究代表者

H25 年度 実績報告
----------------

松本 満

徳島大学疾患酵素学研究センター  
教授

臓器特異的自己免疫疾患の病態解明による慢性炎症制御法の開発

## § 1. 研究実施体制

(1)「松本」グループ

- ① 研究代表者:松本 満 (徳島大学疾患酵素学研究センター、教授)
- ② 研究項目
  - ・AIRE の機能喪失によるトレランス破綻メカニズムの解析
  - ・臓器特異的慢性炎症モデルマウスの解析

## § 2. 研究実施の概要

自己免疫疾患は慢性炎症の病像を呈する疾患のプロトタイプであり、トレランスの破綻と、それに続く炎症の惹起、および炎症の遷延化が病態の骨格を成す。したがって、臓器特異的的自己免疫疾患を呈するAIRE欠損モデルの病態解明は、免疫異常に伴う慢性炎症発生プロセスの解明に貢献すると考えられる。AIREは胸腺髄質上皮細胞 (medullary thymic epithelial cell: mTEC) に発現し、組織特異的的自己抗原の発現に重要な役割を担うと考えられている。そこで、AIRE<sup>+</sup> mTECの免疫学的性状について、薬剤誘導型AIRE/Creノックインマウスを用いたfate mapping解析を行った。その結果、AIRE<sup>+</sup> mTECのAIRE発現後の半減期は約8日であることが明らかになるとともに、AIREの有無によってAIRE<sup>+</sup> mTECの寿命には変化が生じないことが判明した。このことは、AIREがmTECにapoptosisを誘導する作用を持つという仮説を支持しない結果であり、AIREの細胞死誘導に伴う樹状細胞 (dendritic cell: DC) への自己抗原の受け渡し (cross presentation) における役割については、再検討が必要である。他方、T細胞抗原受容体トランスジェニックマウスを用いた解析では、AIREがcross presentationのプロセスにおいて何らかの役割を介してAIRE依存的なネガティブ・セレクションに寄与する結果を得ており、これら2つの現象を統一的に説明できるメカニズムの解明が必要である。

本年度は、さらにAIRE機能を付与することによって、臓器特異的的自己免疫疾患における慢性炎症の病態改善が得られるかについて解析を行った。すなわち、MHC class II陽性の抗原提示細胞において、AIREを過剰に、あるいは異所性 (mTEC以外) に発現させることによって、慢性炎症 (自己免疫病態) を修復出来る可能性を検討した。そのため、MHC class IIプロモーター下にAIREを発現するトランスジェニックマウスをI型糖尿病モデルであるNODマウスにおいて樹立した。その結果、複数ラインの内の1ラインではあるが、糖尿病の発症が完全に抑制されたラインを得た。そこで、糖尿病抵抗性獲得機構の解析を目的として骨髄移植実験を行い、当該AIREトランスジェニックマウスにおける糖尿病抵抗性の獲得には、mTEC以外のAIRE発現血球細胞の役割が大きいことが判明した。また、当該AIREトランスジェニックマウスにおいては、AIRE発現血球細胞が糖尿病誘発性T細胞レパトアを糖尿病抵抗性T細胞レパトアへとシフトさせた可能性が示唆された。今後は、そのメカニズムの詳細を明らかにする必要がある。

他方、当該AIREトランスジェニックマウスにおいては、導入遺伝子をホモで保有する個体を樹立したところ、ヘテロ個体における自己免疫病態の修復 (糖尿病抵抗性の獲得) とは反対に、膵臓とは異なる臓器をターゲットとした、新たな臓器特異的的自己免疫病態の発生を観察した。すなわち、AIREの過剰、あるいは異所性発現によって、自己免疫現象に基づく異なるタイプの慢性炎症が惹起されることが判明した。こうした結果から、AIREによる自己免疫病態での慢性炎症の抑制・阻止作用には、AIREの適切な量と発現細胞の種類が重要であることが分った。以上の結果をふまえ、今後は、より詳細なAIRE<sup>+</sup> mTECの免疫学的性状の解明、ならびにAIRE欠損に伴う臓器特異的慢性炎症の発症機構の解明に加え、AIRE機能を切り口とする新たな慢性炎症病態の修復ストラテジーの検討が重要である。

### § 3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

##### 論文詳細情報 (国際)

1. Mitsuru Matsumoto, Yumiko Nishikawa, Hitoshi Nishijima, Junko Morimoto, Minoru Matsumoto and Yasuhiro Mouri, "Which model better fits the role of Aire in the establishment of self-tolerance: the transcription model or the maturation model?", *Frontiers in Immunology*, 4: Article number 210, 2013 (doi: 10.3389/fimmu.2013.00210)

2. Chikako Odaka, Mathias Hauri-Hohl, Kazuya Takizawa, Yumiko Nishikawa, Masashi Yano, Mitsuru Matsumoto, Richard Boyd and Gerge A. Holländer, "TGF- $\beta$  type II receptor expression in thymic epithelial cells inhibits the development of Hassall's corpuscles in mice", *International Immunology*, vol. 25, No. 11, 633-642, 2013 (doi:10.1093/intimm/dxt026)

3. Yumiko Nishikawa, Hitoshi Nishijima, Minoru Matsumoto, Junko Morimoto, Fumiko Hirota, Satoru Takahashi, Hervé Luche, Hans Joerg Fehling, Yasuhiro Mouri and Mitsuru Matsumoto, "Temporal lineage tracing of Aire-expressing cells reveals a requirement for Aire in their maturation program", *Journal of Immunology*, vol. 192, No. 6, 2585-2592, 2014 (doi: 10.4049/jimmunol.1302786)

#### (3-2) 知財出願

- ① 平成 25 年度特許出願件数 (国内 0 件)
- ② CREST 研究期間累積件数 (国内 1 件)