

「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

H26 年度 実績報告書

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 の機能喪失に伴う持続的トレランス破綻メカニズムの解析
 - ・ヒト多発性筋炎モデルマウスの解析

§2. 研究実施の概要

本研究課題では、自己免疫疾患における慢性炎症の発生メカニズムを明らかにするとともに、その知見に基づいて、自己免疫疾患における慢性炎症に対する新たな治療法の開発を目指している。すなわち、AIRE 欠損が臓器特異的自己免疫疾患をもたらすので、AIRE 機能を付与することによって臓器特異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検討を行った。その過程で予想に反し、AIRE の過剰発現が新たな臓器特異的自己免疫をもたらすことが判明した。すなわち、MHC class II 陽性の抗原提示細胞に AIRE を過剰かつ異所性 (AIRE の本来の発現細胞である胸腺髄質上皮細胞 [mTEC] 以外の細胞) に発現させることによって慢性炎症 (自己免疫病態) を修復する目的で、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 背景において樹立した。AIRE の発現レベルを上昇させるために導入遺伝子をホモで保有する個体を作成したところ、ヒトの難治性自己免疫疾患である多発性筋炎 (polymyositis) ときわめて類似した自己免疫病態を認めた。すなわち、自己寛容の成立に関わる分子が、その過剰・異所性発現によって逆説的に自己免疫疾患を誘導した。この事実は、自己寛容を成立させるための免疫学的自己の表出には至適な閾値幅 (window) が存在する可能性を示唆する。この知見をふまえ、ヒト多発性筋炎においても AIRE の過剰あるいは異所性発現が本症の病態を成す可能性を調べる必要がある。

こうした AIRE 発現細胞を含む mTEC による自己寛容の成立機構には、T 細胞とのクロストークが重要な役割を担うことが知られているが、本年度の研究では mTEC と胸腺内樹状細胞 (thymic DC) とのクロストークも存在するか否か、さらには mTEC と樹状細胞とのクロストークが慢性化自己免疫病態にどのように関わっているかについて検討した。その結果、mTEC で発現する NF- κ B-inducing kinase (NIK) の機能不全が樹状細胞とのクロストークを介して T 細胞の選択機構に影響を及ぼすことが明らかになった (*J. Immunol.* 193: 4356-4367, 2014)。事実、NIK の mutant マウスでは臓器特異的自己免疫疾患の発症が観察される。このように、トレランスの持続的破綻によってもたらされる自己免疫疾患による炎症持続化には、mTEC と T 細胞とのクロストークに加え、mTEC と樹状細胞とのクロストークも重要な役割をはたすことが明らかになった。

以上の研究は、胸腺における自己抗原に対するトレランスの獲得が抗原特異的な反応であることを前提とした研究であるが、臓器特異的自己免疫疾患が必ずしも自己抗原と抗原特異的 T 細胞との作用のみによってその病態が規定されるのではなく、抗原非特異的な反応が自己免疫疾患の慢性化病態に重要な役割を担うことを示唆する結果を本年度の研究から得た。すなわち、好中球・マクロファージの遊走機能にはたらくと考えられている分子が mTEC にも発現することを新たに見出した。すなわち、自己免疫病態においては好中球・マクロファージの遊走機能に重要な役割を担う分子へのトレランスの破綻が起こり、これらの分子に対する機能障害が誘導されている可能性がある。そのため、これら抗原非特異的免疫細胞が重要な役割を担う急性炎症での傷害臓器に対する修復が不良となり、病態が慢性化する可能性がある。こうした仮説に基づき、次年度には臓器特異的自己免疫疾患モデルマウスにおける標的臓器の炎症の遷延化に、これら抗原非特異的な免疫応答を担う細胞がどのように関与するかについて研究を進める予定である。