

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 江里 俊樹

本研究は全身性自己免疫疾患において重要な意義を持つ抗核抗体をはじめとする自己抗体の産生機序を明らかにするため、リンパ球減少マウスに CD4⁺ T 細胞を移入する系において、T 細胞の分化とその働き、腸内細菌の関与について解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ノードマウスに CD4⁺CD25⁺ T 細胞を移入する系は、クラススイッチを起こした IgG 型の様々な抗核抗体を 4 週以内に高率に高力価で産生することを明らかにした。CD4⁺CD25⁺ Treg を同時に移入することで抗体産生が抑制されることから、この経路における異常な B 細胞応答は Treg によって抑制されることも示された。
2. この系におけるレシピエントマウスの脾臓の解析により、移入された CD4⁺CD25⁺ T 細胞は急速な細胞分裂すなわち lymphopenia-induced proliferation (LIP)を経て、ICOS⁺PD-1⁺CD200⁺ T_{FH} 細胞に分化し、germinal center 形成に関わることを flow cytometry および組織学的解析により示した。この LIP-T_{FH} は古典的な T_{FH} と異なり CXCR5 が低いという特徴を持つが、RT-PCR により Bcl-6 の発現が、RT-PCR、flow cytometry により IL-21 の産生が確認され、また B 細胞との共培養実験により、IL-21 を介した B 細胞の抗体産生促進能を持つことが示された。以上の特徴により、この LIP-T_{FH} は T_{FH} としての機能を持つことが示された。
3. さらに単一 TCR を持った Rag2 欠損 DO11.10 マウス (RagDO) 由来の CD4⁺ T 細胞の移入実験により、この LIP-T_{FH} の分化や機能における、TCR 特異性の寄与について考察を加えた。RagDO CD4⁺ T の移入でも上記と同様の LIP-T_{FH} の産生および抗核抗体産生が観察されるが、抗胃壁抗体や腸炎の発症は見られないことから、それぞれにおける TCR 特異性の寄与の違いを示した。
4. LIP に腸内細菌の認識が必須であるとの知見をもとに、本実験系におけるレシピエントマウスに 5 種の広域抗生剤を内服させて腸管滅菌を行うと、LIP、LIP-T_{FH} の出現、germinal center の形成、抗核抗体や抗胃壁抗体の産生が著明に抑制されることを明らかにした。すなわち LIP-T_{FH} の出現は腸内細菌によって誘導されること、および腸内細菌の除去による本系での自己免疫発症に対する治療効果が示された。
5. TCR α 鎖欠損マウスでの抗核抗体産生が、TLR9 をノックアウトすることにより消失することを明らかにした。一方 TLR7 のノックアウトでは抗核抗体産生は抑制されなかった。本系における LIP による抗核抗体産生経路のいずれかの段階において、微生物もしくは自己由来の DNA をリガンドとする TLR9 を介したシグナルが必須であるこ

とが示された。

6. 従来の自然発症ループスモデルである MRL/lpr マウス、NZB/WF1 マウス、BXSB マウス、および誘導型ループスモデルである Pristane 投与野生型マウスに対しても同様の広域抗生剤カクテルを内服させて腸管滅菌を行うことにより、長期間にわたって抗核抗体産生および尿蛋白発症が抑制されることを明らかにした。多因子疾患であるループスにおいても LIP もしくは何らかの経路で腸内細菌が関与することが示唆された。

以上、本論文はヌードマウスに CD4⁺CD25⁺ T 細胞を移入することにより lymphopenia-induced autoimmunity を誘導する系における、移入リンパ球の homeostatic proliferation を経た follicular helper T 細胞への分化と、この LIP-T_{FH} 細胞による自己抗体産生 B 細胞の補助、およびこの経路における腸内細菌および TLR9 の重要性について明らかにした。本研究は腸内細菌による自己抗体産生に関わる T_{FH} の産生誘導という新たな知見を得るとともに、腸内細菌の除去による自己抗体産生抑制効果を明らかにし、自己免疫疾患に対する従来の免疫抑制療法ではない全く新しい治療アプローチ開発に貢献するものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。