

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 本 田 亜 希

本研究では自己免疫性慢性関節リウマチの動物モデル疾患であるコラーゲン誘導性関節炎（CIA : collagen-induced arthritis）をモデルとし、生体が備えもつ免疫抑制機構を解明することを試みた。DBA/1JマウスをウシⅡ型コラーゲン（bCⅡ）で免疫することによりCIAを誘導し、実験モデルとして用いた。

第一章ではbCⅡの優勢なT細胞抗原決定基が含まれる部分ペプチドであるp245-270に対する免疫応答が、生体内の免疫抑制機構を誘導し、CIAの発症を遅延、抑制することを示した。多くの自己免疫疾患においてBV8S2A1鎖のT細胞レセプター（TCR）をもつT細胞が自己抗原の認識の中心的役割を担っている。SercarzらはBV8S2A鎖の76残基から101残基に相当するペプチド（B5）を用いた免疫はEAE及びCIAを抑制し、またEAEの自然寛解にこのB5ペプチドに対する免疫応答が伴っていることを発見した。これに基づき、CIAにおいてbCⅡの抗原決定基に相当するp245-270を用いて免疫をした場合に、特異的なT細胞を活性化することにより、抗B5応答が誘導されたためにCIAが抑制された可能性を検討し、実際p245-270で免疫し、その脾臓細胞がB5ペプチドに特異的に応答することを確認した。以上のように自己免疫疾患に関与する優勢な応答の誘導が抗B5応答を活性化し、自己免疫応答を抑制できたことは、抗B5応答が自己免疫抑制の機構として常に生理的に働きうることを示唆しており重要である。すなわちbCⅡ投与のみの場合は自己免疫反応を誘導するが、P245-270を用いて前免疫を行うことにより自己免疫反応が抑制されるということが、bCⅡ投与のみでは十分な免疫抑制反応を活性化できないためであると推定される。

第二章ではCIAを誘導するために用いるbCⅡとは全く異なる抗原が免疫反応の抑制応答を誘導し、自己免疫応答を修飾する場合があることを示した。DBA/1JマウスをDermatophagoides farinae抽出物（ダニ抗原）、カサ貝ヘモシアニン（KLH）、卵白アルブミン（OVA）、牛乳β-ラクトグロブリン、モルモットミエリン塩基性タンパク質及び鶏卵白リゾチーム（HEL）を用いて前免疫を行い、その後CIAを誘導し発症の度合を観察した結果、KLH、OVAならびにダニ抗原での前免疫はCIAの発症を抑制することが明らかとなった。なかでもダニ抗原を用いた前免疫はCIAを最も顕著に抑制し、またこの抑制は第一章と同様の抗B5応答を誘導することが明らかとなった。

以上より外来抗原を用いた免疫が自己免疫応答を調節するような免疫抑制応答を誘導し、自己免疫疾患を調節する場合のあることが明らかとなった。またさらにダニ抗原を分子量によって分画を行い、CIAを抑制する画分が分子量1万以下であることを決定した。

第三章ではT細胞どうしの相互作用機構に注目し、CD8T細胞がCD4T細胞に対し免疫応答を示す場

合があることを示した。主要組織適合抗原クラス I (MHC クラス I) 分子は T 細胞上にも認められ、T 細胞も抗原提示能を有するものと考えられる。HEL 及び大腸菌 β ガラクトシダーゼ特異的 CD4T 細胞と CD8T 細胞の抗原決定基が抗原の一次構造上近くに存在することが知られている。さらに近年 T 細胞が APC 上の抗原を認識するときに MHC 抗原が T 細胞内に取り込まれる現象が報告された。それらを総括し、以下のような仮説を立てた。すなわち抗原内に CD4T 細胞の抗原決定基と CD8T 細胞の抗原決定基が隣接する場合、CD4T 細胞がプロフェッショナルな APC 上の MHC クラス II 分子から抗原提示を受けるときに APC 上のクラス II 分子は CD4T 細胞と CD8T 細胞の抗原決定基の両方を CD4T 細胞に対し提示する。CD4T 細胞の TCR がこの抗原ペプチドと MHC クラス II 分子複合体を取り込み、その後 CD4T 細胞自身の MHC クラス I 分子上に CD8T 細胞の抗原決定基部分を提示し、これを CD8T 細胞が認識し CD4T 細胞に対して何らかの抑制を示すというものである。この仮説を証明するためトランスジェニックマウスを用いた実験系を組み立て、CD4T 細胞が APC から取り込んだ抗原を再び自身の MHC class I 分子上に提示し、CD8T 細胞の細胞増殖応答と IFN- γ 産生を誘導できることを示した。このことは抗原特異的な免疫抑制の機構のひとつの例となる。

以上のように本研究では免疫抑制について生体内での現象と、細胞レベルでの分子機構の両者を調べた。本研究で示した抗原特異的な免疫抑制機構は、今後、生体全体の免疫抑制の機構を解明するうえでひとつの布石となると考えられ、審査委員一同は本論文が博士 (農学) の学位論文として価値のあるものと認めた。