

審査の結果の要旨

氏名 岡本 明子

本研究は、全身性エリテマトーデス(SLE)の病態形成に重要な役割を果たすと考えられる自己抗原提示のメカニズムを明らかにするため、自己抗原であるヌクレオソームに特異的なT細胞を用いてSLEモデルマウスにおける自己抗原提示の局在および自己抗原提示と抗原提示細胞サブセットの関連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. 高効率レトロウイルスベクターシステムを用いてヌクレオソーム特異的T細胞を作製した。SLEモデルマウスはI-A<sup>d</sup>をもつNZB/W F<sub>1</sub> およびSNF<sub>1</sub>マウスを用いた。I-A<sup>d</sup>拘束性のヌクレオソームエピトープに特異的なT細胞受容体(TCR)を選択し、SLEモデルマウスのCD4陽性T細胞に導入した。このヌクレオソーム特異的T細胞を以降AN3 T細胞と呼称した。
2. AN3 T細胞をCFSEで標識しSLEモデルマウスの生体内における増殖反応を観察した。また培養下の局所樹状細胞に対するAN3 T細胞の増殖反応も観察した。これらの実験から、SLEモデルマウスにおけるヌクレオソーム提示は脾臓に優位であるという結果を得た。
3. 腎炎発症前のNZB/W F<sub>1</sub> およびSNF<sub>1</sub>マウスについて、脾臓の各抗原提示細胞サブセットに対するAN3 T細胞の増殖反応を検討し、F4/80陽性マクロファージとCD11b陽性樹状細胞はほぼ同等のヌクレオソーム提示能をもつという結果を得た。F4/80陽性マクロファージは脾臓において最も豊富な抗原提示細胞サブセットであり、SLEモデルマウスにおけるヌクレオソーム提示に大きな役割を果たすものと考えられた。
4. NZB/W F<sub>1</sub>マウスにクロドロネート・リポソームを静注し、脾臓貪食細胞除去を行った。クロドロネート・リポソーム静注9日後までの脾臓細胞のヌクレオソーム提示能は抑制されたが、30日後には回復した。したがって、脾臓貪食細胞は生体内においてもヌクレオソーム提示に重要な役割を果たすと考えられた。

5. 外来抗原である OVA 提示能についても検討したところ、NZB/W F<sub>1</sub> マウスでは脾臓細胞の OVA 提示能回復はクロドロネート・リポソーム静注 30 日後であり、クロドロネート・リポソーム静注により自己抗原及び外来抗原の提示が一時的に同じように抑制されることが示された。リポソーム静注 3 日後に OVA を足蹠に免疫したマウスの血清抗 OVA 抗体価はコントロールと同等であり、末梢リンパ節を主体とする免疫応答の抑制はみられないことが示された。
6. 20 週齢の発症前 NZB/W F<sub>1</sub> マウスに 2 週間に 1 度ずつリポソームを 2 回静注し、治療前と治療 1 ヶ月後の血清抗体価を測定すると、クロドロネート・リポソーム静注群では抗ヌクレオソーム抗体価の低下が認められた。他系統の SLE 自然発症モデルである MRL/lpr マウスにおいても同様の結果を得た。またクロドロネート・リポソーム静注により、蛋白尿発症率が抑制された。
7. 脾臓貪食細胞の除去に伴い、抗体を産生する脾臓形質細胞は著明に減少した。この結果より貪食細胞が形質細胞・形質芽球の維持に T 細胞や B 細胞の活性化などを介して間接的に、もしくはケモカインなどを介して直接的に関与する可能性が示唆された。

以上、本論文は、SLE モデルマウスにおいて自己抗原提示は脾臓において優位に行われること、脾臓貪食細胞における自己抗原提示が自己抗体産生を促し、病態形成に関与することを明らかにした。本研究はこれまで未知であった SLE における自己抗原提示能について解析を行い、貪食細胞の核抗原提示が異常な免疫応答の引き金となり自己免疫疾患を惹起する可能性を新たに示しており、学位の授与に値するものと考えられる。