

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：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
2. 研究開発課題名：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
3. 研究開発代表者：松本 満（徳島大学疾患酵素学研究センター）
4. 研究開発の成果

本研究開発課題では、臓器特異的自己免疫疾患がどのようなメカニズムによって慢性炎症の病態を呈するかを明らかにし、その知見に基づき臓器特異的自己免疫疾患における慢性炎症に対して新たな治療法の開発を目指している。本年度は2種類の臓器特異的自己免疫疾患モデルを解析対象とした。

- 1) 多発性筋炎モデル：胸腺における自己寛容の成立にはたらく転写調節因子 AIRE を MHC class II プロモーター下に I 型糖尿病モデルマウス (NOD) に過剰発現させたトランスジェニックマウス (AIRE-Tg)。AIRE-Tg では骨格筋および心筋を標的とする臓器特異的自己免疫を自然発症する。

我々の樹立した AIRE-Tg はヒトの多発性筋炎に類似する病像を示すことから、多発性筋炎の病態解明や新規治療法の開発に有用なモデルと考えられる（「I 型糖尿病解析用動物、又は多発性筋炎及び／若しくは自己免疫性心筋炎モデル動物」として、2013 年 11 月 14 日に特許出願：PCT/JP2013/80758）。本モデルマウスでは、生後 7～8 週後より CD4⁺ T 細胞および CD11b 陽性マクロファージの筋組織への浸潤を認めるが、clodronate liposome の投与によってマクロファージを除去することで、筋組織特異的自己免疫応答がどのように変化するかを解析した。clodronate liposome の投与により、骨格筋肉内に浸潤したマクロファージ数は変化せず、また CD4⁺ T 細胞については、むしろ増加が見られたが、心筋内ではマクロファージ数、および CD4⁺ T 細胞数はともに減少し、それに伴い生存期間が延長する傾向を認めた。なぜ、マクロファージの除去が心筋においてのみ炎症病態の改善に有効であったかについて解析を行っている。

- 2) 糖尿病誘発モデル：インスリンプロモーター下にモデル自己抗原 OVA を発現する RIP-OVA Tg と OVA 特異的 TCR-Tg (OT-II Tg) を交配した Double Tg を用いた。本 Double Tg にさらに AIRE 欠損マウス (AIRE-KO) を交配すると、負の選択障害を認める。しかしながら、負の選択障害のみでは膵臓を標的とする臓器特異的自己免疫疾患（糖尿病）の発症には至らない。

自己免疫病態の成立には「炎症」が重要な役割を担うとの仮説に基づき、自己免疫病態を誘導する炎症関連因子の探索を行った。Double-Tg に、膵β細胞に傷害をもたらす streptozotocin (STZ) を投与し、傷害を受けた膵β細胞の貪食作用によってマクロファージが局所に誘導される系を構築した。すなわち、臓器特異的自己免疫疾患の発症には抗原特異的 T 細胞の存在のみでは十分でなく、マクロファージなどの炎症関連細胞の存在が重要な役割を担う可能性を検証した。理由は不明であるが、Double Tg (RIP-OVA Tg x OT-II Tg) かつ AIRE ヘテロ欠損の場合には (Double Tg/AIRE ヘテロ)、正常に負の選択 (negative selection : NS) が起きる個体 (NS 正常個体) と、AIRE 欠損背景と同様に負の選択が起きない個体 (NS 障害個体) がおよそ半数ずつ存在した。Double Tg/AIRE ヘテロのうち、NS 正常個体では STZ の low-dose 投与によって糖尿病を発症することはなかったが、NS 障害個体では STZ 処理によって半数以上の個体で糖尿病の発症を認めた。このことから、病変局所の炎症は自己反応性 T 細胞の催糖尿病活性を高め、臓器特異的自己免疫病態を確立する作用があることが示唆された。現在、炎症メディエーターの特定に取り組んでいる。

臓器特異的自己免疫のモデル分子として使用した AIRE の機能については、AIRE の組織特異的自己抗原の発現誘導活性は胸腺髄質上皮細胞においてのみ発揮されること、また全ての胸腺上皮細胞は分化の過程で一度は AIRE を発現することを明らかにした（誌上報告済み）。