

論 文 内 容 要 旨

題目 Tissue-specific autoimmunity controlled by Aire in thymic and peripheral tolerance mechanisms

「胸腺および末梢トレランスにおいて Aire により制御される臓器特異的  
自己免疫応答」

著者 松本 穰, 常山 幸一, 森本 純子, 細道 一善, 松本 満, 西嶋 仁  
令和 2 年 2 月 7 日発行 International Immunology 第 32 巻第 2 号  
117 ページから 131 ページに発表済

内容要旨

臓器特異的自己免疫病態の発生には, (1)胸腺における自己反応性 T 細胞除去の障害, (2)末梢での組織特異的自己抗原の提示による自己反応性 T 細胞の活性化という 2 段階が存在すると考えられている。その一例として, ヒト I 型糖尿病のモデルである NOD (Non-obese diabetic) マウスでは, (1)胸腺における糖尿病誘発性 T 細胞の産生, (2)膵臓および末梢リンパ節における糖尿病誘発性 T 細胞への膵臓  $\beta$  細胞関連抗原の提示という 2 段階を経て糖尿病の発症に至ると考えられる。他方, *Autoimmune regulator* (*AIRE*) は胸腺髄質上皮細胞 (medullary thymic epithelial cell: mTEC) および骨髄由来抗原提示細胞 (bone marrow-derived antigen-presenting cell: BM-APC) の一部に発現し, 自己寛容の成立に重要な役割を担う転写調節因子である。ヒトにおける *AIRE* 遺伝子の機能障害は多腺性自己免疫症候群 1 型 (Autoimmune polyglandular syndrome type 1: APS-1) をもたすが, *AIRE* による自己寛容成立機構の詳細については未だに不明な点が多い。

こうした点をふまえ, 臓器特異的自己免疫病態における胸腺および末梢での *AIRE* の役割を明らかにする目的で, 主要組織適合性複合体 (Major histocompatibility complex: MHC) class II プロモーター下にヒト *AIRE* を配置した導入遺伝子を構築し, mTEC および BM-APC において *AIRE* を付加的に発現するトランスジェニックマウス (hu*AIRE*-Tg) を NOD 背景で計 3 系統樹立した。hu*AIRE*-Tg における糖尿病発症率を検討したところ, ヒト *AIRE* の発現レベルが最も高い系統 (2m9L ライン) では糖尿病に対する抵抗性を認め, 病理学的な検討では野生型 NOD マウスと異なり膵臓ラ氏島における炎症細胞浸潤を認めなかった。

## 様式(8)

骨髄移植を用いた実験から、mTECにおけるヒト AIRE の発現は胸腺での糖尿病誘発性 T 細胞の産生には影響を及ぼさず、ヒト AIRE を発現する BM-APC が糖尿病抵抗性の獲得にはたらいていることが明らかになった。興味深いことに、導入遺伝子をホモで保有する 2m9L ラインでは筋組織に著明な炎症細胞浸潤を認め、筋組織に対する自己抗体も検出されたが、ホモ化 2m9L ラインの骨髄を移植したレシピエントマウスは 2m9L 個体と同様に糖尿病抵抗性を示した。すなわち、ヒト AIRE の付加的発現によって筋組織特異的自己免疫が発生する一方、糖尿病抵抗性を獲得するという相反する臓器特異的免疫応答が観察された。

2m9L ラインにおける糖尿病抵抗性獲得機構については膵臓  $\beta$  細胞関連抗原の提示に重要な役割を担う Xcr1 陽性樹状細胞 (Xcr1<sup>+</sup> DC) の減少によることが判明した。Xcr1<sup>+</sup> DC の減少が糖尿病抵抗性の原因であることは、Xcr1<sup>+</sup> DC を正常にもつ NOD.scid マウス由来の骨髄細胞を 2m9L ライン由来の骨髄細胞とともに移植すると、レシピエントマウスが糖尿病を発症することによって確認した。さらに、2m9L ラインに次いで高いレベルのヒト AIRE を発現した 1m4L ラインは、ホモ化によって AIRE の発現レベルを増強させると 2m9L ラインと同様に Xcr1<sup>+</sup> DC の減少に伴う糖尿病抵抗性を示した。すなわち、糖尿病抵抗性の獲得には一定レベル以上のヒト AIRE の発現とそれによる Xcr1<sup>+</sup> DC の減少が必要であった。

以上の結果から、胸腺および末梢トレランスは臓器特異的自己免疫病態の発生阻止のために個別の役割を担うとともに、これらのステップを AIRE の付加的な発現によってコントロールできることが明らかになった。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1459</b> 号	氏名	松本 穰
審査委員	主査 安友 康二 副査 上原 久典 副査 石丸 直澄		

題目 Tissue-specific autoimmunity controlled by Aire in thymic and peripheral tolerance mechanisms  
(胸腺および末梢トレランスにおいて Aire により制御される臓器特異的自己免疫応答)

著者 松本 穰, 常山 幸一, 森本 純子, 細道 一善, 松本 満, 西嶋 仁  
令和2年2月7日発行 International Immunology 第32巻第2号  
117 ページから 131 ページに発表済  
(主任教授 常山幸一)

要旨 Autoimmune regulator (*AIRE*) は遺伝性の自己免疫疾患である自己免疫性多内分泌腺症候群 1 型の原因遺伝子としておよそ 20 年前に同定された。*AIRE* は胸腺髄質上皮細胞 (medullary thymic epithelial cell: mTEC) および骨髄由来抗原提示細胞 (bone marrow-derived antigen presenting cell: BM-APC) の一部に発現し, 自己寛容の成立に重要な役割を担うが, *AIRE* の詳細な機能については未だに不明な点が数多く残されている。

先行研究において, 申請者らは MHC class II プロモーター下にヒト *AIRE* を配置した導入遺伝子を構築し, mTEC および BM-APC においてヒト *AIRE* を付加的に発現するトランスジェニックマウスを 1 型糖尿病モデルである NOD マウス背景で 3 系統樹立していた。本研究ではヒト *AIRE* の付加的発現による 1 型糖尿病病態に対する免疫病理学的効果を検討し, 以下の結果を得た。

1. ヒト *AIRE* の発現レベルがもっとも高い 2m9L 系統では糖尿病抵抗性を認め, 病理学的検討でも野生型 NOD マウスと異なり膝

膵ラ氏島炎を認めなかった。

2. 骨髄移植を用いた実験から, mTEC におけるヒト AIRE の発現は胸腺での糖尿病誘発性 T 細胞の産生には影響を及ぼさず, ヒト AIRE を発現する BM-APC が 2m9L 系統の糖尿病抵抗性を担っていることが明らかになった。
3. 2m9L 系統では膵臓  $\beta$  細胞関連抗原の提示に重要な役割を担う Xcr1 陽性樹状細胞 ( $Xcr1^+$  DC) の減少が糖尿病抵抗性の原因と考えられ, 2m9L 系統に次いで高いレベルのヒト AIRE を発現する 1m4L 系統においてもホモ化個体の作製により,  $Xcr1^+$  DC の減少に伴う糖尿病抵抗性が観察された。

以上の結果から, AIRE を発現する免疫担当細胞の種類と組み合わせ, およびその発現量によって, 臓器特異的自己免疫疾患における標的臓器の種類や病態の増悪・寛解が決まることが明らかになった。本研究は自己寛容成立機構における AIRE の新たな役割を示すとともに, 臓器特異的自己免疫疾患の病態解明に大きく寄与するものであり, 学位授与に値すると判定した。