

平成 22 年 4 月 7 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007 ~ 2011

課題番号：19059005

研究課題名（和文） 自己免疫疾患の発症機構とその制御

研究課題名（英文） Mechanisms of autoimmune diseases and their regulations

研究代表者 山本一彦（YAMAMOTO KAZUHIKO）

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80191394

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：遺伝子、生体分子、病理学、免疫学

1. 研究計画の概要

本研究では、免疫系の自己識別機構の失調や破綻による自己免疫疾患の発症機構を、特に T 細胞の抗原特異的、抗原非特異的な観点から解明し、新しい自己免疫疾患の制御法を提唱することを目的とする。

研究代表者は、自己認識のための受容体である T 細胞受容体 (TCR) に注目し、自己免疫応答の現場に集積している TCR のクローナルな解析手法を開発してきた。単一細胞よりクローニングした TCR 遺伝子の機能を再構築するユニークなシステムを駆使し、その反応性を、細胞への遺伝子導入による再構築、骨髄細胞への導入による個体レベルの反応などで検討してきた。その過程で、通常の免疫に要するより少量の抗原に対して自己反応性 T 細胞が活性化されるメカニズムの存在を推測するに至った。この条件下では抗原提示細胞上の MHC クラス II 分子の 0.2% 程度を占める少量の抗原提示により拡張抗原提示の惹起が可能であり、この抗原提示量は報告されている生理的な自己抗原提示量の範囲に相当している。すなわち、本研究ではこれらの

メカニズムを追求し、新しい自己免疫応答惹起のメカニズムとその制御法を明らかにすることを目的とする。

研究分担者は、T 細胞補助シグナル分子の T 細胞免疫寛容制御における役割を解明するとともに、補助シグナル分子を標的とした自己免疫反応制御法開発に関する研究を行ってきた。特に、OX40 シグナルが制御性 T 細胞の分化抑制と機能破綻に関与する一方、記憶 T 細胞の産生維持に重要であることを明らかにし、自己免疫疾患の発症と再発の分子機構の一部を解明した。今後もこれらの研究を発展的に継続し、T 細胞補助シグナルを標的とした自己免疫制御法の確立を目指す。

2. 研究の進捗状況

研究代表者はトランスウェルを用いた実験で、拡張抗原提示は液性因子だけでは説明できず、2 種類の抗原を提示する抗原提示細胞への主な特異的活性化 T 細胞の接触が拡張抗原特異的ナイーブ T 細胞の活性化に必要なことを明らかとした。さらに試験管内で拡張抗原提示により活性化した T 細胞と通常の抗原提示により活性化した T 細胞の遺伝子発現

を検討すると、拡張抗原提示により活性化したT細胞でより高いIFN-とFoxp3発現を示した。以上のことから拡張抗原提示によるT細胞の活性化は、従来知られていたサイトカインなどに誘導される抗原非特異的なBystander Activationとは明らかに異なることが分かった。さらに活性化に必要な抗原量・遺伝子発現から見ても、拡張抗原提示によるT細胞活性化は、従来知られていた通常の抗原提示によるナイーブT細胞の活性化とは明らかに異なることが分かった。

研究分担者は、OX40シグナルが誘導性制御性T(iTreg)細胞分化を強く抑制することを明らかにした。同時に、OX40シグナルを人為的に抑制することによりiTreg細胞分化を促進できることを示し、OX40およびiTreg細胞を標的とした自己免疫疾患治療の可能性を証明した。

3. 現在までの達成度

従来は自己抗原への免疫寛容破綻のメカニズムとして、サイトカインなどに誘導される抗原非特異的なT細胞活性化であるBystander Activationが考えられていた。この点で、研究代表者の示した拡張抗原提示モデルは少量の自己抗原に依存した免疫寛容の破綻を説明することができる点が独創的であり、十分な成果を挙げたと考える。

研究分担者は世界に先駆けて、OX40を介するT細胞補助シグナルが制御性T細胞機能の破綻と自己免疫発症に関与することを明らかにしてきた。また、CD70(CD27リガンド)陽性樹状細胞がTh17細胞分化に必須であることを示し、CD27シグナルとTh17細胞分化の関連性が注目されており、評価は高い。

4. 今後の研究の推進方策

研究代表者は、試験管内でこれまでに検討した2種類のTCRと異なるTCRを発現するCD4

陽性T細胞でも拡張抗原提示がみられるかどうかを検討する。さらに試験管内、マウス生体内で拡張抗原提示により活性化したT細胞と通常の抗原提示により活性化したT細胞の差異を解析する。

研究分担者は、T細胞へのOX40過剰刺激が、Treg細胞機能を破綻させることにより、炎症性腸疾患(IBD)などの自己免疫疾患が惹起することを証明した。一方、HVEMがOX40依存性炎症IBDを抑制することを見いだしたが、HVEMのT細胞免疫寛容機構への関与様式は不明である。そこで、HVEMによるIBD抑制の免疫学的機序を明らかにする。

さらに、研究代表研究者は最近、自己免疫疾患抑制に関わる新たな制御性T細胞(LAG3陽性Treg細胞)の存在を見いだしている。そこで分担研究者と共同で、LAG3陽性Treg細胞分化・機能発現におけるT細胞補助シグナルの役割を解明する研究を推進する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計8件)

Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K. The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum.* 62:574-579, 2010.

Shimane K, Kochi Y, Yamada R, Okada Y, Suzuki A, Miyatake A, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A single nucleotide polymorphism in the IRF5 promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Ann Rheum Dis.* 68:377-83, 2009.

Kochi Y, Myouzen K, Yamada R, Suzuki A, Kurosaki T, Nakamura Y, Yamamoto K. FCRL3, an autoimmune susceptibility gene, has inhibitory potential on B-cell receptor-mediated signaling. *J Immunol.* 183:5502-10, 2009.

〔その他〕
特になし

Okada Y, Yamada R, Suzuki A, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. Contribution of a haplotype in the HLA region to anti-cyclic citrullinated peptide antibody positivity in rheumatoid arthritis, independently of HLA-DRB1. Arthritis Rheum. 60:3582-3590, 2009.

Okamura T, Fujio K, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Sakaguchi S, Yamamoto K. CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells controlled by the transcription factor Egr-2. Proc Natl Acad Sci USA.106:13974-79, 2009.

Okamoto A, Fujio K, van Rooijen N, Tsuno NH, Takahashi K, Tsurui H, Hirose S, Elkon KB, Yamamoto K. Splenic phagocytes promote responses to nucleosomes in (NZB x NZW) F1 mice. J Immunol. 181:5264-71, 2008.

Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Takahashi A, Tsunoda T, Miyatake A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K Functional SNPs in CD244 gene increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. Nat Genet. 40:1224-9, 2008.

Yamamoto K, Yamada R. Lessons from a Genomewide Association Study of Rheumatoid Arthritis. N.Engl.J.Med. 357:1250-1251, 2007.

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：