

【演題】 モデル動物の解析による自己免疫疾患発症機序の多面的理解

【発表者】 石津明洋

【所属】 北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野

【抄録】 自己免疫疾患の発症には、胸腺における T 細胞分化の異常や末梢における異常なエフェクター細胞の出現または活性化など、複雑な免疫応答の異常が関与しており、その発症機序を理解するためには、疾患モデル動物の樹立と解析が有用である。我々は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の env-pX 遺伝子や pX 遺伝子を導入したトランスジェニックラットを作製し、これらのラットに種々の自己免疫疾患が発症することを報告してきた。

全身臓器に導入遺伝子発現を誘導する目的でウイルス自身の LTR プロモーターとともに env-pX 遺伝子を導入したトランスジェニックラット (env-pX ラット) では、壊死性血管炎や関節炎、皮膚炎など種々の自己免疫疾患の発症が認められた。本ラットに認める自己免疫疾患は、炎症が誘導される臓器により、その原因が異なっている。壊死性血管炎に関しては、その原因が胸腺にあること、すなわち導入遺伝子を発現する胸腺において T 細胞分化の異常が生じる結果、自己血管反応性 T 細胞が末梢に出現し、血管炎が発症することが示唆されている。env-pX ラットから血管内皮細胞依存的に増殖する自己反応性 T 細胞を抽出し、同系正常ラットに静注したところ、血管炎が誘導された。得られた自己血管反応性 T 細胞クローンの認識分子を同定することにより、血管炎の標的分子を明らかにすることができると期待される。また、env-pX ラットと同系正常ラットの胸腺フレームワークにおける遺伝子発現を網羅的に解析することにより、自己血管反応性 T 細胞が胸腺における選択機構を逃れるメカニズムについても明らかにすることができると考えられる。その他、関節炎の発症に関わる自己反応性 T 細胞の出現には滑膜をはじめとする関節組織が不可欠であることや、皮膚炎の発症には非特異的な活性化 T 細胞が関与していること、それらの背景には Foxp3 陽性の免疫制御性 T 細胞の機能不全が存在することなども明らかになっており、複雑な自己免疫疾患の病態を理解するうえで、大変興味深い。

また、リンパ球特異的な導入遺伝子発現を誘導する目的で lck プロモーターとともに pX 遺伝子を導入したトランスジェニックラット (lck-pX ラット) では、宿主系統の違いにより、胸腺の腫瘍化をきたすものと生後早期から胸腺萎縮を示すものとが認められた。本モデルでは、導入遺伝子発現は臓器非特異的であったが、胸腺萎縮を示すラットにおいて、慢性移植片対宿主病類似の疾患発症も観察された。さらに、この胸腺萎縮を示すラットにおいて、末梢血に存在し、炎症局所に浸潤する新規のエフェクター細胞として CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>単球/マクロファージを発見した。CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>単球/マクロファージは活性化型 NK 受容体を介して標的細胞を認識し、グランザイムやパーフォリンを用いて細胞傷害活性を発揮する特異なエフェクター細胞である。

これらのモデルは、遺伝的要因を背景として同一個体内に中枢性および末梢性の免疫異常を生じる多因子モデルであり、その病態を多面的に解析することは、同じく多因子疾患であるヒト自己免疫疾患の理解に大いに役立つものと考えられる。