

22	自己免疫疾患発症を抑制する胸腺上皮細胞の機能制御	秋山 泰身
----	--------------------------	-------

【目的】 自己免疫疾患の治療や予防法の開発には、自己免疫疾患の発症を抑制している機構を理解することが重要となる。本課題は、自己免疫疾患の発症を防止する“胸腺上皮細胞”に着目し、その機能を制御する分子機構の解明を目的とする。免疫応答に重要な T リンパ球 (T 細胞) が胸腺で分化する際、自己組織に応答する T 細胞 (自己応答性 T 細胞) が一定の頻度で生じる。健全な状態では、これら自己応答性 T 細胞は、胸腺の髄質上皮細胞により除去され、自己免疫疾患の発症は抑制される。髄質上皮細胞は、(インシュリンなど) 特定の臓器・組織にだけ発現するタンパク質 (組織特異的抗原) を多種類にわたり異所的に発現する特殊な性質を持ち、それらを提示することで自己応答性 T 細胞を除去する。本課題では、組織特異的抗原の発現を制御する新たな転写因子の同定を目指し、髄質上皮細胞の分化に伴い発現誘導される転写因子 (未発表のため転写因子 Transcription factor induced by RANKL : TFIR と略) の機能解明を目指した。

【方法】 胸腺上皮細胞で特異的に TFIR 遺伝子を欠損するマウスを作製した。それらのマウスの胸腺細胞の発生を、フローサイトメーターなどで解析した。さらに胸腺上皮細胞を分取し、遺伝子発現を次世代シーケンサーを用いた RNA-seq 法で解析した。一方、当該マウスから様々な臓器 (肝臓、膵臓、腎臓、肺など) を採取し、組織学的解析により炎症性細胞浸潤の有無を検証した。また当該マウスの血清中に存在する自己抗体を、免疫組織学的に検討した。

【結果】 胸腺上皮特異的 TFIR 欠損マウスでは、T 細胞や制御性 T 細胞は正常に発生したが、制御性 T 細胞の前駆細胞は有意に減少した。また胸腺上皮細胞の中で、CD80 の発現が低い髄質上皮細胞が減少した。また胸腺髄質上皮細胞で発現する組織特異的抗原遺伝子を検討したところ、多くの組織特異的抗原の発現が減少していた。それらは、Aire や Fezf2 などこれまでに組織特異的遺伝子の発現を制御することが報告されている転写因子では、制御されない組織特異的遺伝子であった。また肝臓、肺、腎臓、顎下腺などに炎症性細胞浸潤が検出され、同時にこれらの臓器由来の抗原に対する抗体が、血清中で増加していた。

胸腺髄質上皮細胞による自己免疫抑制

