

**【目的】** 過剰な免疫応答は自己免疫疾患を招き、過度の免疫抑制は腫瘍の出現を生む。免疫機能の恒常性を維持するためにはその両者の特徴の理解が肝要である。代表的な自己免疫性神経疾患である多発性硬化症 (Multiple Sclerosis : MS) では免疫寛容機構の破綻が炎症の継続と神経障害の蓄積を来す。MS はインターフェロン $\beta$ 、フマル酸ジメチル、フィンゴリドなどの疾患修飾治療薬の登場によって一部に良好な経過をとる例が認められるが、治療に反応の悪い群では、慢性進行性の経過をとる。一方で、持続的な自己免疫反応の原因の一つとして、T細胞上に発現する共抑制性受容体の機能異常が指摘されている。そこで、疾患修飾治療によって良好な経過をとる MS 患者から得られた T細胞亜分画の発現遺伝子の中から最近筆者らが同定した免疫寛容の核となる遺伝子モジュールに含まれる遺伝子群を MS における免疫制御遺伝子群と抽出し、その表面受容体遺伝子の免疫制御機能や転写制御機構について解析を行なっている (下図)。本研究では Cysteinyl Leukotriene Receptor 1 (Cysltr1) に注目し MS におけるその機能について解明することを目的とした。

**【方法】** 本研究では以下の方法を用いて、MS における T細胞上に発現する Cysltr1 を含む表面受容体についてその免疫制御機能の解析を行った。1. MS 治療薬であるインターフェロン $\beta$  治療レスポナー患者末梢血中の CD4<sup>+</sup> T細胞について代表的な共抑制性受容体 Programmed cell death 1 (PD-1) と共発現する遺伝子群を抽出するために PD-1 陽性 CD4<sup>+</sup> T細胞と PD-1 陰性 CD4<sup>+</sup> T細胞の両者についてセルソーターを用いて抽出し、それらに発現する遺伝子を RNA-sequence 法を用いて網羅的に解析し、両者の発現変動遺伝子について抽出した。2. CD4<sup>+</sup> T細胞の亜分画の解析を行うため C57BL/6 マウスの脾臓及びリンパ節由来のナイーブ T細胞に対して各種分化刺激を行い、Cysltr1 の発現を解析した。3. MS の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を用いた Cysltr1 の機能解析を行った。

**【結果】** 1. Cysltr1 は寛解期の MS 患者において PD-1 陰性 CD4<sup>+</sup> T細胞と共発現した。インターフェロンレスポナー患者末梢血から分離した PD-1 陽性 CD4<sup>+</sup> T細胞と PD-1 陰性 CD4<sup>+</sup> T細胞について両者間で 12,610 個の発現変動遺伝子を抽出した。抑制性遺伝子モジュール [1] に含まれる Cysltr1 は MS 患者 CD4<sup>+</sup> T細胞において有意差を持って PD-1 陰性細胞に発現が認められた。2. Cysltr1 は Th1 細胞や Th17 細胞に発現が認められた。Th1、Th2、Th17、Th17p、Tr1、iTreg 細胞の分化誘導を行った。Cysltr1 は主に Th1 と Th17、Th17p 細胞で発現が認められ、Tr1 や Treg 細胞ではほとんど発現が認められなかった。3. Cysltr1KO マウスは EAE を早期発症した。Cysltr1 がエフェクター T細胞に発現することからその過剰活性化に対する制御機能を担っているかについて野生型マウスと Cysltr1 KO マウスに髄鞘抗原 (Myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) を免疫して誘導した EAE では野生型と比して Cysltr1 KO マウスでより早期の発症が認められた (unpublished data)。

## MS における免疫制御遺伝子の検出

