

京都大学	博士（医学）	氏名	内藤 遼太
論文題目	Positive and negative regulation of the Fcγ receptor-stimulatory activity of RNA-containing immune complexes by RNase (RNase による RNA 含有免疫複合体の Fcγ 受容体刺激活性の正と負の制御)		
(論文内容の要旨)			
<p>全身性エリテマトーデス等の全身性自己免疫疾患では細胞成分に対する様々な自己抗体（抗核抗体）が出現するが、病態における役割については不明な点が多い。いくつかの抗核抗体は、U1RNP 複合体や Ro/SSA、La/SSB 等の RNA 結合タンパク質と結合することで免疫複合体を形成し、それが免疫細胞の発現している Fc 受容体を介して免疫細胞を活性化することが病態に関与していると考えられている。近年、免疫複合体に含まれる RNA 成分による免疫応答が、全身性自己免疫疾患の病態に関わる可能性が考えられている。そのため、RNA 結合タンパク質から RNA を除去する目的で、RNA 分解酵素（RNase）が新たな治療薬候補として臨床試験が実施されている。しかし、抗 Ro/SSA 自己抗体を伴うシェーグレン症候群を対象とした臨床試験では、予想に反して RNase が炎症を誘導する可能性を示唆したが、そのメカニズムは不明であった。</p> <p>RNA 含有免疫複合体は免疫細胞からのインターフェロン産生を誘導し、RNase はこの現象を抑制することが示されていた。しかし、ヒト初代免疫細胞を用いたこれらの実験系では RNase が RNA 含有免疫複合体の Fc 受容体刺激活性に与える影響を特異的に評価できなかった。本研究では Fc 受容体の一つである Fcγ receptor IIIA (Fcγ RIIIA) を発現するレポーター細胞を用いて、特異的に免疫複合体による Fc 受容体刺激活性を評価することで、RNase が RNA 含有免疫複合体の Fc 受容体刺激活性に与える影響を調べた。本研究で用いた RNA 結合タンパク質は、抗核抗体の標的として代表的な自己抗原である U1RNP 複合体と Ro/SSA、La/SSB である。U1RNP 複合体抗原と抗 U1RNP 複合体抗体からなる免疫複合体の Fcγ RIIIA 刺激活性は RNase により減少することが明らかになった。一方で Ro/SSA 抗原と抗 Ro/SSA 抗体からなる免疫複合体と、La/SSB 抗原と抗 La/SSB 抗体からなる免疫複合体による Fcγ RIIIA 刺激活性は RNase により増強することが明らかになった。さらに RNase が RNA 含有抗原への自己抗体の結合に与える影響を調べた。RNase は U1RNP 複合体に結合する自己抗体の量を減少させるが、Ro/SSA や La/SSB に結合する自己抗体の量を増加させる事が明らかになった。以上の結果より、RNase は U1RNP 複合体への自己抗体の結合を低下させることで U1RNP 複合体含有免疫複合体による Fc 受容体刺激活性を減弱させる一方で、Ro/SSA や La/SSB への自己抗体の結合を増加させることで Fc 受容体刺激活性を増強することが判明した。</p> <p>本研究によって、RNase が Ro/SSA や La/SSB に対する自己免疫応答を増強することが初めて明らかになった。RNase は有害な細胞外 RNA 成分を除去することで種々の疾患において抗炎症効果をもたらすと期待されていたが、特定の自己抗体の存在下では自己免疫応答を増悪させる可能性があることが初めて示された。また本研究は、特定の酵素が、自己抗体の認識部位を露出させ、自己免疫応答を増悪させる可能性を示した重要な知見でもある。本研究成果は、全身性自己免疫疾患の病態解明や発症機構のメカニズム解明、さらに RNase を標的とした自己免疫疾患の新たな治療薬の開発に貢献することが期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

RNA 結合タンパク質と抗核抗体からなる免疫複合体が Fc 受容体を介して免疫細胞を活性化することが全身性自己免疫疾患の病態に関わると考えられているが、これまで RNase が RNA 含有免疫複合体の Fc 受容体刺激活性に与える影響を特異的に評価した報告はない。本研究では Fcγ receptor IIIA (Fcγ RIIIA) 発現レポーター細胞を用いて、U1RNP 複合体、Ro/SSA、La/SSB に代表される RNA 結合タンパク質と抗核抗体からなる免疫複合体の Fc 受容体刺激活性に、RNase が与える影響を特異的に調べた。

U1RNP 複合体抗原と抗 U1RNP 複合体抗体からなる免疫複合体の Fcγ RIIIA 刺激活性は RNase により減少した。一方で Ro/SSA 抗原と抗 Ro/SSA 抗体からなる免疫複合体と、La/SSB 抗原と抗 La/SSB 抗体からなる免疫複合体による Fcγ RIIIA 刺激活性は RNase により増強した。さらに RNase は U1RNP 複合体に結合する自己抗体の量を減少させるが、Ro/SSA や La/SSB に結合する自己抗体の量を増加させた。以上の結果から RNase は U1RNP 複合体への自己抗体の結合を低下させることで U1RNP 複合体含有免疫複合体による Fc 受容体刺激活性を減弱させる一方で、Ro/SSA や La/SSB への自己抗体の結合を増加させることで Fc 受容体刺激活性を増強することが判明した。

以上の研究は全身性自己免疫疾患の病態解明に貢献し、さらには RNase を標的とした自己免疫疾患の新たな治療法の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 12 月 12 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。