京都大学	博士（医学）	氏　名	川村　和之
論文題目	Myelin-reactive type B T cells and T cells specific for low-affinity MHC-binding myelin peptides escape tolerance in HLA-DR transgenic mice. (HLA-DR トランスジェニックマウスにおいて、ミエリン反応性「B 型」T 細胞と低親和性 MHC 結合性ミエリンペプチドに特異的な T 細胞は免疫寛容を回避する)		

（論文内容の要旨）

多発性硬化症（MS）は、ミエリン塩基性蛋白（MBP）などのミエリン抗原に特異的な自己応答性 CD4 陽性 T 細胞を主要なエフェクター細胞とする、中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患である。MBP を含む主要なミエリン抗原が中枢神経系だけでなく胸腺や二次リンパ組織においても発現していることから、ミエリン抗原に対する免疫寛容の不成立が MS 発症に関与していると考えられている。

抗原提示細胞に取り込まれた自己抗原は細胞内小胞でペプチド断片に分解され、これらのペプチドはエンドソームで MHC クラス II（MHCII）分子に結合して CD4 陽性 T 細胞に提示される。MHCII 分子に結合する抗原ペプチドは多様で、ペプチドの MHCII 分子に対する結合力は広範囲にわたる。また同一のペプチドが投与経路により、異なる立体構造で MHCII 分子に結合することがある。細胞内で抗原蛋白から分解されたペプチドが後期エンドソームで H2-DM の存在下で MHCII 分子に結合し安定したペプチド･MHCII 複合体になる場合を type A conformer、外来ペプチドが早期エンドソームで H2-DM の非存在下で MHCII 分子に結合し不安定な複合体となる場合を type B conformer と呼ぶ。MBP をモデル抗原として、野生型マウスでは MHCII 分子に対する結合力の強い（high-affinity）MBP ペプチドに対して免疫寛容が成立するのに対して、結合力の弱い（low-affinity）ペプチドには免疫寛容が不成立であることが明らかにされた。一方で、HLA-DR2 陽性の MS 患者では末梢血中に high-affinity ペプチドである MBP 82-100 に特異的な T 細胞が優位に存在し、high-affinity ペプチドに対して免疫寛容が不成立であることが示唆されている。したがって、野生型マウスで得られた知見がヒトにもあてはまるのかどうかは不明である。

本研究では MS に関連した HLA-DR 分子を発現する 3 系統の HLA-DR トランスジェニック（Tg）マウス（HLA-DRB1*1501, DRB5*0101, DRB1*0401）における MBP に対する免疫寛容を検討した。3 系統全ての Tg マウスで、high-affinity ペプチドである MBP82-100 に対して免疫寛容が成立した。一方で、HLA-DRB1*0401 Tg マウスでは low-affinity ペプチドである MBP111-129 に対して免疫寛容が不成立であった。MBP82-100 は、3 種類の HLA-DR 分子のなかで HLA-DRB5*0101 分子に対してのみ type A に加えて type B の立体構造で結合することが可能であった。そして、HLA-DRB5*0101 Tg マウスでは type B conformer を認識する MBP82-100 特異的「B 型」T 細胞に対しては免疫寛容が誘導されていなかった。養子移入実験で、HLA-DRB1*0401 拘束性 MBP111-129 特異的 T 細胞と HLA-DRB5*0101 拘束性 MBP82-100 特異的「B 型」T 細胞はいずれも脳炎惹起性を示した。

以上の結果より、MS に関連した HLA-DR 分子では high-affinity ペプチドに対しては効率的に免疫寛容が成立するのに対して、low-affinity ペプチドに特異的な T 細胞や high-affinity ペプチドに特異的な「B 型」T 細胞に対しては免疫寛容が誘導されないことが判明した。これらの特徴をもった抗原ペプチドを認識する自己応答性 T 細胞が MS における主要な病原性エフェクター細胞であることが示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

多発性硬化症(MS)は、ミエリン塩基性蛋白(MBP)などのミエリン抗原に特異的な自己応答性T細胞を主要なエフェクター細胞とする、中枢神経系の慢性炎症性疾患である。ミエリン抗原に対する免疫寛容の不成立がMS発症の必要条件であると考えられているが、どのような物理化学的性質をもった抗原エピトープに対して免疫寛容が成立しないのか、その法則は明らかにされていない。

MHCクラスII分子は外来抗原ペプチドと結合してCD4陽性T細胞に提示され、免疫寛容の成立において中心的な役割をはたしており、その一部のHLA-DRハプロタイプがMSの発症に関連している。本研究ではMSの疾患感受性遺伝子であるHLA-DRアリルをもつ3系統のHLA-DRトランスジェニックマウス(HLA-DRB1*1501,DRB5*0101,DRB1*0401)におけるMBPに対する免疫寛容が検討された。これらのHLA-DRアリルでは高親和性MBPエピトープに対して免疫寛容が成立したのに対して、低親和性エピトープに対しては免疫寛容が成立しなかった。また、高親和性エピトープは二種類の立体構造でHLA-DR分子に結合する場合があり、そのうちの不安定な立体構造を認識するT細胞に対しても免疫寛容が誘導されないことが判明した。

以上の研究はMSの病態の解明に貢献しMSに対する抗原特異的免疫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平成21年2月24日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降