

## 受賞者

渋谷 和子

筑波大学大学院人間総合科学研究科基礎医学系免疫学

## 研究テーマ

実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)病態におけるDNAM-1の役割

### 1. はじめに (研究の背景と目的)

#### (1) 実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)について

多発性硬化症 (MS) は若年成人に好発する自己免疫性の脱髄疾患であり、原因不明で、有効な治療法がない難病である。実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)は、MSの動物疾患モデルであり、MSの病態を理解し、新たな治療法を開発するために極めて有用な実験系である。最近、EAEにおいて自己反応性Th17細胞が病原性T細胞としてその病態に深く関与していることが明らかにされた。Th17細胞は、主にIL-17を産生するヘルパーT細胞サブセットで、*in vitro*の解析では、TGF- $\beta$ とIL-6によってCD4<sup>+</sup> ナイーブT細胞から分化し、IL-23によって活性化することが観察されている。しかし、EAEの発症過程において、自己反応性Th17細胞の生体内での分化や活性化に関わる分子の全貌は明らかではない。

#### (2) DNAM-1について

DNAM-1は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する接着分子であり、T細胞をはじめとする多くの免疫細胞に発現している。私達はこれまでにDNAM-1の種々の機能を報告してきたが、ヘルパーT細胞においては、CD4<sup>+</sup> ナイーブ T細胞上のDNAM-1が抗原刺激により $\beta$ 2インテグリンファミリー接着分子LFA-1と複合体を形成し、ヘルパーT細胞の分化や活性化シグナルの伝達に関与していることを明らかにしてきた。しかし、Th17細胞とDNAM-1の関係については、国内外ともに報告はない。

#### (3) 本研究の目的

本研究では、EAE病態におけるDNAM-1/LFA-1複合体の役割を明らかにする。また、DNAM-1/LFA-1複合体がEAE治療の分子標的となりうるかを検討する。

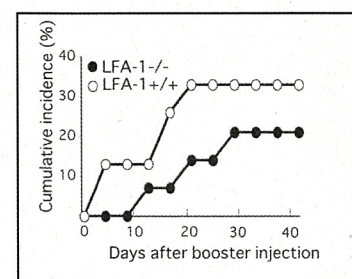
### 2. 方法

T細胞上のDNAM-1とLFA-1は複合体を形成し、ヘルパーT細胞の分化と活性化に複合体として機能している。そこで、本研究では、(1) LFA-1遺伝子欠損マウスにおけるEAEの発症率の検討、(2) LFA-1遺伝子欠損マウスにおける自己反応性Th17細胞数の検討を行い、DNAM-1/LFA-1複合体がEAE病態に果たす役割を検討した。さらに、DNAM-1/LFA-1複合体がEAE治療の分子標的となりうるかを検討するため、(3) 抗DNAM-1抗体投与によるEAE病態の変化を観察した。

### 3. 結果

#### (1) LFA-1遺伝子欠損マウスにおけるEAE発症率の検討

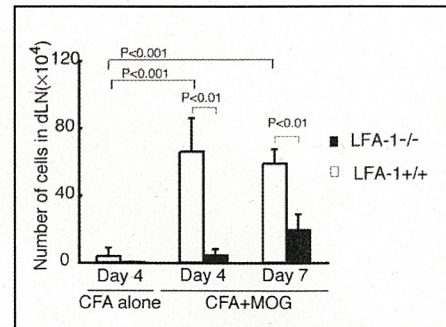
LFA-1遺伝子欠損マウスと野生型マウスにMOGを免疫することでEAEを誘導し、その発症率を観察した結果、右図に示すように、LFA-1遺伝子欠損マウスでは、EAEの発症時期の遅延と発症率の低下を認



めた。このことから、EAEの発症にDNAM-1/LFA-1複合体が重要な役割を有していることが明らかとなった。

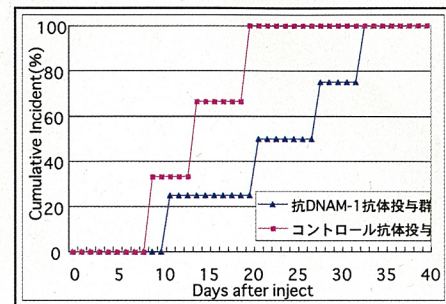
#### (2) LFA-1遺伝子欠損マウスにおける自己反応性Th17細胞数の検討

DNAM-1/LFA-1複合体と生体内の自己反応性Th17細胞の関連を検討するために、EAEを誘導してから4日目と7日目のLFA-1遺伝子欠損マウスと野生型マウスの所属リンパ節に存在する自己抗原特異的Th17細胞の数を比較検討した。その結果、右図に示すように、LFA-1遺伝子欠損マウスにおいては、自己抗原特異的Th17細胞の数が有意に低下しており、このことがEAE病態に関与していることが示唆された。



#### (3) 抗DNAM-1抗体投与によるEAE病態の変化

EAEを誘導した野生型マウスに、抗DNAM-1抗体もしくはコントロール抗体を投与し、EAEの病態を観察した。その結果、右図に示すように、抗DNAM-1抗体投与群ではコントロール抗体投与群に比較して、EAE発症時期の遅延が認められた。



#### 4. 考察

DNAM-1/LFA-1複合体がEAEの発症に関与していることが明らかになった。EAEを誘導した個体において、DNAM-1/LFA-1複合体が生体内の自己反応性Th17細胞の数を正に制御しており、このことがEAEの発症や病態に影響を及ぼしているものと考えられた。しかし、DNAM-1/LFA-1複合体がTh17細胞の分化に直接関与しているのか、または増殖に関与しているのかは、本研究期間内に明らかにすることができず、今後検討して行く予定である。また、最近樹立したDNAM-1遺伝子欠損マウスも用いて、さらに詳細な検討を加えていきたい。

DNAM-1/LFA-1複合体を標的とした治療の可能性を検討するため、EAEを誘導したマウスに抗DNAM-1抗体を投与した結果、EAEの発症時期を遅延させることができた。しかし、最終的な発症率を低下させるまでには至らなかった。これに関しては、今後、抗DNAM-1抗体の投与量、投与時期等の検討が必要である。また、抗LFA-1抗体と抗DNAM-1抗体の治療効果も比較検討したいと考えている。

#### 5. 助成期間内の発表論文

1. *J. Exp. Med.* 205:2959-64. 2008
2. *Int Immunol.* 20:1119-27. 2008
3. *J. Immunol.* 180:207-213. 2008
4. *Mol. Immunol.* 45:289-294. 2008
5. *Biochem Biophys Res Commun.* 353:857-862. 2007
6. *J. Immunol.* 178:765-770. 2007
7. *J. Immunol.* 178:605-612. 2007