

## Tリンパ球の中枢性レパトア形成不全による自己免疫疾患発症機構の研究

## 1. 目的

多様な抗原特異性を擁する獲得免疫システムがどのように自己と非自己を識別して自己成分への寛容を確立するのかは、免疫学の中心的課題でありつづけているものの未だ機構解明には至っていない。この課題に解決が与えられていないことこそ、人類が自己免疫疾患の根本的治療法を見いだすことができていない最大の理由と目される。

私は、自己と非自己の識別確立に寄与する胸腺でのTリンパ球レパトア選択の分子機構解明を進め、とりわけ最近では、Tリンパ球レパトア選択を担う胸腺微小環境の分子実体解明に取り組んできた(Immunity. 01, 02, 06, 08a, 08b など)。これらの解析を進めるなかで、リンパ球など血球系免疫細胞に注目してきた従来の研究に加えて、免疫細胞の分化やその制御を担う組織微小環境とりわけTリンパ球の自己非自己識別能の中枢的確立を担う胸腺ストロマ細胞に注目して研究を進めていくことが自己免疫疾患の根本的治療法の開発に大きく貢献するとの可能性に考え至った。

そこで本研究では、中枢性レパトア形成を司る胸腺微小環境の分子本態解明に焦点をあてて自己免疫疾患の発症機構解明を前進させることを目標に、胸腺微小環境とりわけ皮質と髄質を構築し主に正と負の選択をそれぞれ担う胸腺上皮細胞のレパトア形成における機能を、 $\beta 5t$ , AIRE, RANK, CCR7 などこれまで独自の解析を進めてきた分子群を手がかりに解析することを目的とした。

## 2. 成果

1. 胸腺皮質による「正の選択」は生体防御能を持つ有用レパトアの形成に必要である

私たちは最近、胸腺皮質上皮細胞に特異的に発現されCD8陽性キラーT細胞の生成に必須のプロテアソーム構成鎖 $\beta 5t$ を同定し、 $\beta 5t$ を含む胸腺皮質上皮細胞特異的なプロテアソーム(胸腺プロテアソーム)

を同定した (Science, 2007)。そこで本研究では、胸腺プロテアソーム特異的構成鎖 $\beta 5t$ の欠損マウスを用いて、胸腺皮質におけるTリンパ球レパトア形成を担う「自己」の分子論的解明に挑んだ。その結果、CD8陽性T細胞のなかでも抗原認識特異性によって胸腺プロテアソーム依存性が異なることを明らかにし、胸腺プロテアソームは胸腺皮質上皮細胞特異的なクラスI MHC会合ペプチドのレパトアを形成することを見いだした。また興味深いことに、胸腺プロテアソーム不在下で形成されたCD8陽性T細胞のレパトアは、正常なアロ反応性やウイルス抵抗性をもたらすことができなかった。これらの結果から、皮質上皮細胞に特異的な「自己」ペプチド断片の提示が生体にとって有用なT細胞のレパトア形成に必要であることが示唆された (Immunity. in press)。

## 2. 胸腺髄質への移動は組織特異的自己抗原に対する「負の選択」に必要である

胸腺髄質の主な機能として最近、組織特異的分子の無差別的提示による自己寛容の成立と、これに関与する核内分子AIREが同定された。私たちは最近、AIRE発現細胞を含む髄質上皮細胞の増殖と髄質形成に成熟T細胞由来のRANKLとCD40Lが必須であり、これらサイトカインのシグナル不全は自己寛容の確立不全と自己免疫疾患をもたらすことを明らかにした (Immunity. 08a, 08b)。また、皮質で正の選択をうけたT細胞が髄質へと移動するには髄質上皮細胞の産生するCCR7ケモカインが必要であり、その不全はやはり自己免疫疾患をもたらすことを見いだした (Immunity. 06)。本研究では更に、CCR7ケモカインを介した胸腺内T細胞の髄質移動は実際に組織特異的自己抗原に対する負の選択に必要であることを示した (PNAS. 2009)。

## 4. まとめ

T細胞のレパトア形成を司る胸腺微小環境の分子本態解明に焦点をあてて自己免疫疾患の発症機構解明を前進させることを目標に、胸腺微小環境とりわけ皮質と髄質を構築し主に正と負の選択をそれぞれ担う胸腺上皮細胞のレパトア形成における機能を解析した。皮質上皮細胞に関しては、皮質上皮細胞が特異的に発現する胸腺プロテアソームがT細胞の有用レパトアの形成に必要であることを見いだした。また、髄質上皮細胞に関しては、髄質上皮細胞の産生するCCR7ケモカインを介した胸腺内T細胞

の髄質誘引が組織特異的自己抗原に対する負の選択による自己寛容確立に必要であることを明らかにした。今後これらの成果を活かして更に胸腺微小環境の分子本態解明を進め、自己免疫疾患の発症機構解明に貢献していきたい。

#### 5. 発表論文

Nitta T, Murata S, Sasaki K, Fujii H, Mat Ripen A, Ishimaru N, Koyasu S, Tanaka K, Takahama Y.

Thymoproteasome shapes immunocompetent repertoire of CD8+ T cells.

*Immunity*. In press.

Matsui N, Nakane S, Saito F, Ohigashi I, Nakagawa Y, Kurobe H, Takizawa H, Mitsui T, Kondo K, Kitagawa T,

Takahama Y, Kaji R.

Undiminished regulatory T cells in the thymus of myasthenia gravis patients.

*Neurology*. in press.

Kurobe H, Urata M, Ueno M, Ueki M, Ono S, Izawa-Ishizawa Y, Fukuhara Y, Lei Y, Mat Ripen A, Kanbara T,

Aihara K, Ishizawa K, Akaike M, Gonzalez FJ, Tamaki T, Takahama Y, Yoshizumi M, Kitagawa T, Tomita S.

Role of HIF-1 alpha in T cells as a negative regulator in development of vascular remodeling.

*Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. In press.

Ishimaru N, Nitta T, Arakaki R, Yamada A, Lipp M, Takahama Y, Hayashi Y.

In situ patrolling of regulatory T cells is essential for protecting autoimmune exocrinopathy.

*PLoS One*. 5(1): e8588 (2010).

Nitta T, Nitta S, Lei Y, Lipp M, Takahama Y.

CCR7-mediated medulla migration of developing thymocytes is essential for negative selection to tissue-restricted antigens.

*Proc Natl Acad Sci USA*. 106: 17129-17133 (2009).

Sultana DA, Tomita S, Hamada M, Iwanaga Y, Kitahama Y, Khang NV, Hirai S, Ohigashi I, Nitta S, Amagai T,

Takahashi S, Takahama Y.

Gene expression profile of third pharyngeal pouch reveals role of mesenchymal MafB in embryonic thymus development.

*Blood*. 113: 2976-2987 (2009).

Martin AP, Marinkovic T, Canasto-Chibuque C, Latif R, Unkeless J, Davies T, Takahama Y, Furtado G, Lira SA.

CCR7 deficiency in NOD mice leads to thyroiditis and primary hypothyroidism.

*J Immunol*. 183:3073-3080 (2009).

Lei Y, Liu C, Saito F, Fukui Y, Takahama Y.

Role of DOCK2 and DOCK180 in fetal thymus colonization.

*Eur J Immunol*. 39: 2695-2702 (2009).

Iwanami N, Okada M, Hoa V, Seo Y, Mitani H, Sasaki T, Shimizu N, Kondoh H, Furutani-Seiki M, Takahama Y.

Ethylnitrosourea-induced thymus-defective mutants identify roles of KIAA1440, TRRAP, and SKIV2L2 in teleost organ development.

*Eur J Immunol*. 39: 2606-2616 (2009).

## 6. 謝辞

本研究の推進をご支援いただいた病態代謝研究会に深く感謝いたします。