

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2009 号

Mucosal-associated invariant T cells can be therapeutically targeted in lupus

(MAIT 細胞はループス病態の治療ターゲットになる)

村山 豪 (むらやま ごう)

博士 (医学)

論文内容の要旨

Mucosal-associated invariant T (MAIT) 細胞は MR1 分子に拘束された自然リンパ球の一種で、感染症や自己免疫疾患、代謝疾患、癌など様々な病態に関与する可能性が示唆されている。これまでに我々は、全身性エリテマトーデス (SLE) 患者において MAIT 細胞の活性化状態が疾患活動性と正の相関を示すことを明らかとし、MAIT 細胞が SLE 病態に寄与している可能性を示してきた。本研究ではループス病態における MAIT 細胞の役割を明らかにすることを目的とした。まずループス腎炎患者の腎標本およびループス自然発症マウスモデルである $Fc\gamma RIIb^{-/-} Yaa$ マウスの糸球体腎炎を来した腎臓を解析したところ、活性化した MAIT 細胞が浸潤していることを見出した。そこで、 $Fc\gamma RIIb^{-/-} Yaa$ マウスと MR1 欠損により MAIT 細胞を欠くマウスを交配することにより MAIT 細胞が欠損した $Fc\gamma RIIb^{-/-} Yaa$ マウスを作成し観察を行った。その結果、MR1 欠損により生存率が有意に上昇し、自己抗体産生および腎炎の重症度が有意に低下することが示された。MR1 欠損 $Fc\gamma RIIb^{-/-} Yaa$ マウスにおいて胚中心反応および T 細胞応答が有意に低下しており、MR1 欠損による自己抗体産生低下および腎炎軽症化に寄与していると考えられた。我々は、MAIT 細胞の活性化を抑制する新規 MR1 リガンドを合成し、 $Fc\gamma RIIb^{-/-} Yaa$ マウスに投与することで自己抗体産生およびループス腎炎病態を制御可能であることを示した。以上の結果から、MAIT 細胞はループス病態に関与することを明らかにし、SLE のような自己免疫疾患の新規治療標的となりうる可能性を示した。