

論文概要

- 論文題目 Allergy inhibitory receptor-1 inhibits autoantibody production via upregulation of apoptotic debris clearance by macrophages
(Allergy inhibitory receptor-1 はマクロファージにおけるアポトーシス細胞の貪食を介した自己抗体産生を抑制する)
-

- 指導教員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 住田孝之 教授

(所 属) 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻

(氏 名) 飯塚 晃

目的：

全身性エリテマトーデス（Systemic lupus erythematosus；SLE）は自己抗体産生、免疫複合体および多臓器への炎症を特徴とする自己免疫疾患の1つである。しかし、SLEの発症機序については未だに不明な点が多い。Allergy inhibitory receptor-1（Allergin-1）は近年同定された新規免疫抑制分子である。Allergin-1欠損マウスにおいては、加齢に伴ってSLEの特徴の1つである自己抗体産生が認められることから、Allergin-1のSLE病態への関与が考えられる。本研究では、SLE様病態発症におけるAllergin-1の機能解析を目的とした。

対象と方法：

- (1) C57BL/6マウス（野生型マウス）の脾臓中免疫細胞におけるAllergin-1発現をフローサイトメトリー（FCM）により解析した。
- (2) Naiveマウスにおける血清中抗dsDNA抗体価、血清中抗ヒストン抗体価および尿中アルブミン量を、Enzyme linked immunosorbent assay（ELISA）法を用いて検討した。
- (3) アポトーシス細胞投与マウスにおける血清中の抗dsDNA抗体価および抗ヒストン抗体価と尿中アルブミン量を、ELISA法を用いて検討した。
- (4) アポトーシス細胞投与マウスにおける腎糸球体における病理像およびIgG、C3沈着量について評価した。
- (5) 野生型マウスの腹腔内、リンパ節、肝臓および腎臓中のマクロファージにおけるAllergin-1発現をFCMにより解析した。

- (6) 野生型マウスおよび Allergin-1 欠損マウス由来の腹腔内、リンパ節、肝臓および腎臓中のマクロファージと蛍光標識したマウス胸腺由来アポトーシス細胞を共培養し、マクロファージにおける貪食能を FCM により検討した。
- (7) 野生型マウスおよび Allergin-1 欠損マウス由来マクロファージを用いて、Toll 様受容体 (Toll-like receptor ; TLR) である TLR4 および TLR7 刺激に対する Interleukin (IL) -6、Induce tumor necrosis factor (TNF)- α および IL-1 β 産生量について、ELISA 法を用いて検討した。

結果：

- (1) Allergin-1 発現細胞の検討については、マクロファージ、樹状細胞、好中球上に発現が認められた。
- (2) Naive マウスにおける血清中抗 dsDNA 抗体価、血清中抗ヒストン抗体価および尿中アルブミン量において、野生型マウスと Allergin-1 欠損マウス間で有意な差を認めなかった。
- (3) アポトーシス細胞投与後、血清中抗 dsDNA 抗体価および抗ヒストン抗体価が、野生型マウスに比べて Allergin-1 欠損マウスで有意に増加したが、アルブミン尿はアポトーシス細胞投与後のマウスで認めなかった。
- (4) アポトーシス細胞投与後のマウスにおいて、腎病変、IgG および C3 沈着を認めなかった。
- (5) 野生型マウスの腹腔内、リンパ節、肝臓および腎臓中のいずれのマクロファージにおいても Allergin-1 の発現を認めた。
- (6) 野生型マウスに比べて Allergin-1 欠損マウス由来のマクロファージにおいて貪食

能の有意な低下を認めた。

- (7) マクロファージへの TLR4 刺激後、TNF- α 産生量が野生型マウスに比べて Allergin-1 欠損マウス由来のマクロファージで有意に増加していた。TLR7 刺激後、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 産生量のいずれにおいても、野生型マウスに比べて Allergin-1 欠損マウス由来のマクロファージで有意な増加を認めた。

考察：

Allergin-1 は、細胞内に ITIM 様ドメインと、その下流に Src homology region 2 domain-containing phosphatase (SHP) -2 を持つことが知られている。SHP-2 は、通常は脱リン酸化酵素として、貪食関連分子の活性を抑制することで、アポトーシス細胞の貪食を負に制御する。しかし、その一方で、SHP-2 活性が過剰になると、活性酸素種 (Reactive oxygen species ; ROS) 産生を介した細胞活性を誘導することが報告されている。これらの知見から、Allergin-1 は SHP-2 の活性化を調節し、アポトーシス細胞に対する食作用を亢進している可能性が示唆される。

結論：

Allergin-1 は、マクロファージの貪食能の亢進を介して自己抗体産生を抑制していることが示唆された。