The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	FcγRIIIA-mediated activation of NK cells by IgG heavy chain complexed with MHC class II molecules
Author(s)	清水, 雄太
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72563
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　清水　雄太

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	芝
	副　査	大阪大学教授	山崎
	副　査	大阪大学教授	岡田

論文審査の結果の要旨

関節リウマチ(RA)患者の関節内にはIgG重鎖 (IgGH)とMHC class II (MHC II)の複合体が存在することが報告されている。しかしながら、IgGH/MHC II複合体がどのようにしてRAの病態に関与しているか不明であった。また、RA患者の関節内には活性化したナチュラルキラー(NK)細胞が存在しており、関節破壊の進行に関与することが報告されている。しかしながら、どのようにしてNK細胞がRA関節内で活性化するか不明であった。本研究では、Fcγ受容体の1つであるFcγ受容体IIIA (FcγRIIIA)がIgGH/MHC II複合体を認識することを見出し、FcγRIIIAの新たなリガンドとしてIgGH/MHC II複合体を同定した。さらに、IgGH/MHC II複合体がFcγRIIIAを介してNK細胞を活性化することを明らかにした。このことにより、RA患者の関節内に存在するIgGH/MHC II複合体はFcγRIIIAを発現するNK細胞を活性化させることが示唆された。本研究の結果は、RA患者の関節内におけるNK細胞の活性化に重要なメカニズムであることが示唆されるため、博士(医学)の学位授与に値する。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	清水　雄太
論文題名 Title	FcγRIIIA-mediated activation of NK cells by IgG heavy chain complexed with MHC class II molecules (IgG重鎖とMHC class II 分子の複合体によるFcγRIIIAを媒介したNK細胞の活性化)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

関節リウマチ(RA)は自己免疫疾患の中で患者数が最も多い疾患であり、RAの疾患感受性遺伝子としてMHC class II (MHC II)が最も関連する遺伝子であることがGWAS解析により再確認された。しかし、どのようにしてMHC IIがRAの病因に関与しているか不明であった。近年、MHC IIに新たな機能として細胞内の変性タンパク質を細胞表面に輸送する機構を明らかにした。また、IgG重鎖(IgGH)がRA感受性アリルのMHC IIによって細胞表面に効率的良く輸送され、RA患者で産生される変性IgGに対する自己抗体であるリウマチ因子(RF)がIgGH/MHC II複合体を特異的に認識することを見出した。さらに、RA患者の関節内にはIgGH/MHC II複合体が存在すること見出した。これらのことから、IgGH/MHC II複合体は、RFの標的としてRAの病態に関与している可能性が考えられる。また、NK細胞は腫瘍やウイルスに対する免疫応答において重要な役割を果たし、IgG Fcフラグメントを認識する受容体であるFcγRIIIAを介して抗体依存性細胞障害(ADCC)を誘導する。自己免疫疾患におけるNK細胞の役割は不明な点が多いが、RA患者の関節内には活性化したNK細胞が存在しており、関節破壊の進行に関与することが報告されている。しかしながら、どのようにしてNK細胞がRA関節内で活性化しているかは不明である。本研究では、関節内に存在するIgGH/MHC II複合体がFcγRIIIAを介したNK細胞の活性化に寄与するかどうかを解明することを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

NK細胞に主要に発現するFcγRIIIAがIgGH/MHC II複合体を認識するかどうか確認するために、FcγRIIIAを発現するNFAT-GFPレポーター細胞を作製した。FcγRIIIAレポーター細胞は膜型のIgGによって活性化されなかったが、IgGH/MHC II複合体によって活性化された。FcγRIIIAレポーター細胞は可溶型IgGの存在下でもIgGH/MHC II複合体によって活性化された。従って、多くのIgGが存在する生体内でも、FcγRIIIA発現細胞はIgGH/MHC II複合体によって活性化されることが示唆された。また、FcγRIIIAは4種類のIgGサブクラスの中でもIgG1とIgG3に強く結合することが報告されている。従って、IgG1-4のサブクラスとMHC IIの複合体によってFcγRIIIAレポーター細胞の反応性が変化するか検討した。FcγRIIIAレポーター細胞はIgG2-4サブクラスとMHC IIの複合体によって活性化されなかったが、IgG1サブクラスとMHC IIの複合体によってのみ活性化された。この結果から、FcγRIIIAによって認識されるIgG3のFc部位がMHC IIと複合体を形成することで遮蔽されることが示唆された。次に、IgGH/MHC II複合体によるFcγRIIIAレポーター細胞の活性化は抗FcγRIIIA抗体、抗MHC II抗体、抗IgG Fc抗体で阻害できるか検討した。IgGH/MHC II複合体によるFcγRIIIAレポーター細胞の活性化は抗FcγRIIIA抗体、抗MHC II抗体、抗IgG Fc抗体によって阻害されることが判明した。また、本研究で使用した抗MHC II抗体はT細胞受容体とペプチド/MHC II複合体を阻害する機能を持つ抗体であることが報告されている。従って、FcγRIIIAによって認識されるIgGH/MHC II複合体のFc部位はMHC IIのペプチド結合部位近傍であることが示唆された。次に、MHC IIアリルによるRAの疾患感受性とIgGH/MHC II複合体に対するFcγRIIIAレポーター細胞の活性化強度が相関関係を示すかどうか調べた。その結果、各MHC IIアリルによるRAの感受性を表すオッズ比と、IgGH/MHC II複合体に対するFcγRIIIAレポーター細胞の活性化強度の間に相関関係があることが示された。FcγRIIIAを発現するNK細胞がIgGH/MHC II複合体によって活性化されるかどうか、IFN-γの産生能と細胞障害活性能を指標に評価した。NK細胞のIFN-γ産生はMHC II単独によって誘導されなかったが、IgGH/MHC II複合体によって誘導されることを示した。また、IgGH/MHC II複合体によるNK細胞のIFN-γの産生は、抗FcγRIIIA抗体、抗MHC II抗体、抗IgG Fc抗体によって阻害された。さらに、NK細胞の細胞障害活性はMHC II単独を発現する細胞株に示さなかったが、IgGH/MHC II複合体を発現する細胞株に効率よく示した。

〔総　括(Conclusion)〕

FcγRIIIAの新たなリガンドとしてIgGH/HLA-DR複合体を同定した。さらに、RA患者の関節内に存在するIgGH/MHC II複合体はFcγRIIIAを発現するNK細胞を活性化させることが示唆された。本研究の結果は、RA患者の関節内におけるNK細胞の活性化に重要なメカニズムである可能性が示唆された。