



Title	Cell-free DNA Derived from Neutrophils Triggers Type1 Interferon Signature in NMOSD
Author(s)	村田, 尚
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87884
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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	村田 尚
論文題名 Title	Cell-free DNA Derived from Neutrophils Triggers Type1 Interferon Signature in NMOSD (視神経脊髄炎において好中球由来セルフリーDNAがタイプ1インターフェロンを誘導する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) は、抗アクアポリン4抗体が関与する中枢神経系の自己免疫性炎症性疾患であるが、NMOSDにおける免疫異常の正確なメカニズムはいまだ解明されていない。多発性硬化症 (MS) の治療薬として知られるインターフェロン (IFN) -β がNMOSDの病態を悪化させることが報告されており、またいくつかの研究により、NMOSD患者における1型IFN (IFN-1) 経路活性化と重症度の相関が示されている。これらのことは、NMOSDの病因においてIFN-1が重要な役割を果たしていることを示唆する。しかし、NMOSDの末梢免疫系でIFN-1経路を増強する上流因子の機構はまだ解明されていない。本研究ではNMOSDにおけるIFN-1の関与と、その上流因子を同定することを目的とした。 〔方法 (Methods)〕 事前に同意を得た抗アクアポリン4抗体陽性のNMOSD患者32名と健常者23名から臨床サンプルを入手した。NMOSD患者血清中のcell-free DNAの濃度を測定し、またNMOSD患者血清による健常者末梢血単核細胞 (PBMC) におけるIFN-1誘導をin vitroにおいて評価した。NMOSD患者血清から抽出したcell-free DNAを健常者PBMC、または樹状細胞 (DC) と共培養し、上清中のIFN-1を測定した。またcell-free DNA画分を抽出し、Bisulfite sequencingでDNAメチル化プロファイルを解析することで、cell-free DNAの細胞由来を明らかにした。さらに、NMOSD患者血清で健常者好中球を刺激し、好中球細胞外トラップに伴う細胞死 (NETosis) の誘導を評価するとともに、NETosisに対する薬理的介入の有効性を評価した。 〔成績 (Results)〕 NMOSD患者の血清ではcell-free DNA濃度が上昇していた。NMOSD血清で健常者PBMCを刺激した際、有意なIFN-1 mRNA発現上昇を認めたが、NMOSD血清のDNase処理、cGAS阻害剤やtoll-like receptor 9アンタゴニストとの共培養では健常者PBMCに対するIFN-1誘導活性を有意に抑制した。抗菌ペプチドであるLL37存在下においては、PBMCまたは形質細胞用樹状細胞 (pDC) において、NMOSD由来のcell-free DNAによるIFN-1誘導の増強が観察された。NMOSD患者のセルフリーDNAのDNAメチル化パターンから、cell-free DNAの主な細胞源は好中球であることが示された。全血トランスクリプトーム解析により、NMOSD患者の全血では健常者と比べて好中球が活性化されていることが明らかになった。さらに、NMOSD由来の血清刺激で、好中球におけるNETosis誘導の増強が観察され、ホスホジエステラーゼ阻害剤であるジピリダモールによってNETosisが有意に薬理的に阻害されることが観察された。 〔総 括 (Conclusion)〕 本研究により、これまで明らかにされていなかった好中球が放出するcell-free DNAによるNMOSDにおけるIFN-1経路活性化の誘導機構における役割が明らかとなり、NMOSDの新たな薬理的標的として好中球の存在が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 村田 尚				
論文審査担当者		(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	望 月 香 樹	署 名
	副 査	大阪大学教授	長 澤 丘 司	署 名
	副 査	大阪大学教授	竹 田 潔	署 名
論文審査の結果の要旨				
視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）は、抗アクアポリン4抗体が関与する中枢神経系の自己免疫性炎症性疾患であるが、NMOSDにおける免疫異常の正確なメカニズムはいまだ解明されていない。いくつかの研究によりNMOSD患者における1型IFN（IFN-1）経路活性化と重症度の相関が示されていたが、NMOSDの末梢免疫系でIFN-1経路を増強する上流因子の機構はまだ解明されていなかった。本研究により、好中球が放出するcell-free DNAによるNMOSDにおけるIFN-1経路活性化の誘導機構における役割が明らかとなり、NMOSDの新たな薬理学的標的として好中球の存在が示唆された。NMOSDの病態解明において、本研究は極めて重要な成果を残したと言え、博士(医学)の学位授与に値するものと考えられる。				