



Title	Autoimmunity by aberrant MHC class II self-antigen presentation associated with Epstein-Barr virus reactivation
Author(s)	森, 俊輔
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92073
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	森 俊輔
論文題名 Title	Autoimmunity by aberrant MHC class II self-antigen presentation associated with Epstein-Barr virus reactivation (EBウイルス再活性化に伴うMHCクラスIIの自己抗原提示異常による自己免疫)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 多くの自己免疫疾患の発症には、免疫応答の中心であるMHCクラスII分子の遺伝子多型が強く関与している。MHCクラスII分子の抗原提示にはインバリエント鎖が必須であり、インバリエント鎖非存在下では、抗原提示能は著しく障害され、通常は提示されない異常な自己抗原がMHCクラスII分子上に提示されるようになる。我々は先行研究において、MHCクラスII分子に提示された異常な自己抗原は様々な自己免疫疾患において自己抗体の標的となり、病態に深く関係していることを明らかにしてきた。一方で、自己免疫疾患の中には特定のウイルス感染を契機に発症するものが知られている。特に、代表的な全身性自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)では、EBウイルスの再活性化がその発症のみならず疾患活動性に強い影響を与えていることが報告されている。しかし、未だその機序は不明である。本研究では、EBウイルスの再活性化時におけるインバリエント鎖を標的とした免疫逃避機構に注目し、インバリエント鎖低下による異常な抗原提示が免疫応答に与える影響を解析することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まず、ヒトのEBウイルス感染B細胞を用いてEBウイルス感染がインバリエント鎖およびMHCクラスII分子に与える影響を解析した。その結果、EBウイルス感染およびいくつかのウイルス再活性化遺伝子は、MHCクラスII分子の発現量を低下させないがインバリエント鎖の発現量を低下させることが明らかになった。また、インバリエント鎖低下によりMHCクラスII分子の特異的な抗原提示が著しく障害されたことから、EBウイルスはインバリエント鎖を標的とした免疫逃避機構を持つと考えられた。次に、EBウイルスによるインバリエント鎖の後天的低下が免疫系に与える影響を解析するために、薬剤によるインバリエント鎖後天的ノックアウトマウスを作成した。驚くことに、このマウスではインバリエント鎖ノックアウト後に、抗核抗体産生、germinal center形成、糸球体における免疫複合体の沈着などSLEに類似した自己免疫疾患を呈した。一方で、先天的インバリエント鎖ノックアウトマウスではこうした自己免疫疾患の症状を呈さなかった。質量分析による解析の結果、インバリエント鎖後天的ノックアウトマウスでは、SLE関連自己抗原を含めた通常とは異なる自己抗原がMHCクラスII分子に提示されていることが判明した。また、検出されたSLE関連自己抗原はインバリエント鎖非存在下においてMHCクラスII分子によって細胞表面に提示され、自己免疫疾患症状を呈したマウスにて産生されている自己抗体の標的になっていることが確認された。さらに、456名のSLE患者における抗RNP抗体陽性率とMHCクラスII分子の各アリルとSLE関連自己抗原であるRNPとの結合を調べた結果、インバリエント鎖非存在下において非常に強い正の相関を示すことが明らかになった($p=0.00027$, $r=0.74$)。このことから、インバリエント鎖低下時に提示される自己抗原は、自己抗体産生を通じてSLEの病態に深く関与していることが示された。さらなる病態の解析のために、マウス脾臓細胞におけるシングルセル解析を行ったところ、SLEの病態と関連が深い follicular helper CD4⁺ T細胞においてT cell receptor (TCR)のクローナルな拡大が起こっており、こうしたTCRの中にはインバリエント鎖非存在下でMHCクラスII分子に提示された自己抗原に特異的に反応するものが存在することが分かった。また、自己応答性TCRの中には、EBウイルス再活性化遺伝子によってインバリエント鎖発現量の低下したMHCクラスII分子に提示された自己抗原に強く反応するものが存在した。これらの結果から、EBウイルス再活性化はインバリエント鎖発現の低下を介して、自己応答性T細胞の活性化に寄与していることが示唆された。 〔総括(Conclusion)〕 EBウイルスの再活性化で認めるインバリエント鎖低下によってMHCクラスII分子に異常な自己抗原が提示され、自己免疫疾患につながる免疫寛容の破綻が起こることが示唆された。サイトメガロウイルスや単純ヘルペスウイルスなどEBウイルスと同様にインバリエント鎖を標的とした免疫逃避機構を持つウイルスも存在するため、さらなる解析によりウイルスが関与する自己免疫疾患の病態が明らかになることが期待された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 森 俊輔			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	竹田 潔 署名
	副 査	大阪大学教授	鈴木 一博 署名
	副 査	大阪大学教授	山本 雅裕 署名

論文審査の結果の要旨

多くの自己免疫疾患の発症には、免疫応答の中心であるMHCクラスII分子の遺伝子多型やウイルス感染が関与しているが、その機序は不明である。MHCクラスII分子の抗原提示にはインバリアント鎖が必須であり、EBウイルスはインバリアント鎖の発現を低下させる免疫逃避機構を持つ。本研究では、EBウイルスの再活性化で認めるインバリアント鎖低下によってMHCクラスII分子に異常な自己抗原が提示され、自己免疫疾患につながる免疫寛容の破綻が起こることを示した。成熟マウスにてインバリアント鎖が低下することで自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス様の症状を示すことを発見し、さらに、シングルセルRNAシーケンスにて、このマウスではインバリアント鎖が低下した自己のMHCクラスII発現細胞を特異的に認識する自己応答性T細胞が増えていることが主要な病態であることを明らかにした。以上の論文は、ウイルスが関与する自己免疫疾患の病態に迫る非常に価値のある研究であり、学位の授与に値すると考えられる。