

重坂 実 氏の学位審査結果の要旨

主査：木梨 達雄

副査：小林 拓也、長沼 誠

全身性エリテマトーデス(SLE)は dsDNA などの自己抗体産生を特徴とする原因不明の自己免疫疾患である。SLE の病態には I 型インターフェロン(IFN)の関与が考えられているが、形質細胞様樹状細胞 (pDC) は主要な I 型 IFN 産生細胞であることから、SLE 病態に関与していることが考えられる。また、ミエロイド系 DC (mDC) も自己反応性 T 細胞増殖・自己抗体産生を誘導し SLE 病態に関与していると考えられる。ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は体内でミコフェノール酸(MPA)になり、リンパ球の増殖を抑制し、SLE の治療薬として効果をあげている。本研究では、SLE の病態に関与している DC への作用が不明であることから、ヒト末梢血由来 DC に対する効果を調べた。その結果、MPA は血中有効濃度とされる範囲においてアポトーシスは起こさず、pDC の I 型 IFN および TNF 産生を抑制した。さらに MPA は I 型 IFN 産生を誘導する転写因子 IRF7 の核内移動を抑制し、その機序として PI3 キナーゼの抑制が示唆された。一方、MPA は mDC の CD80/86 発現低下および、IL-12, TNF の産生も抑制した。これらの結果から MMF はリンパ球だけでなく、DC の機能に対しても抑制作用を示すことが明らかになった。本研究結果は MMF の DC に対する作用を明らかにし、SLE 治療薬としての作用機序解明に寄与したと考えられ、学位に値すると判断される。