

論 文 要 旨

Mycophenolic acid, the active form of mycophenolate mofetil, interferes with IRF7 nuclear translocation and type I IFN production by plasmacytoid dendritic cells
(ミコフェノール酸モフェチルの生体内活性本体であるミコフェノール酸は形質細胞様樹状細胞において IRF7 の核内移行を阻害し I 型インターフェロン産生を抑制する)

関西医科大学内科学第一講座
(指導：野村 昌作 教授)

重 坂 実

【はじめに】

全身性エリテマトーデス (SLE)は、自己二本鎖 DNA という本来反応すべきではない自己成分に対する免疫反応の抑制破綻が生じ、核を持つ細胞、すなわちほぼ全身の臓器、特に腎臓・皮膚・肺・中枢神経などに障害を来す自己免疫疾患である。

この SLE の病態の基点に I 型インターフェロン(IFN)が関与していることが最近の研究で判明している。I 型 IFN はウイルスなどの外的因子から自己を守るために作用するが、平常時は発現が抑制されている。しかし、何らかの要因によって I 型 IFN 発現誘導のシグナル伝達系が制御不全となり、I 型 IFN が常時発現し続けることで SLE が発症すると考えられている。

樹状細胞(DC)の一亜群である形質細胞様 DC(plasmacytoid DC: pDC)は、血液細胞として I 型 IFN 産生のほとんどを受け持つ細胞であることから、SLE の発症・増悪の中心的細胞であることが判明している。一方、ミエロイド系 DC(myeloid DC: mDC)も自己反応性 T 細胞の誘導や、自己核酸を含む免疫複合体の認識・抗原提示によって SLE 病態に関与している。

これら DC サブセットの異常活性化状態を制御することが SLE の治療開発につながると考えられる。

【研究目的】

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の代謝産物であり、生体内活性本体であるミコフェノール酸(MPA)は、イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼの阻害を介して B 細胞・T 細胞の増殖を抑制することから、免疫抑制剤として移植拒絶反応やループス腎炎の治療に用いられている。しかし、MMF/MPA のヒト DC サブセットに対する薬理作用の報告はほとんどなく、特に pDC に対する影響はこれまで報告されていないことから、SLE に有効である理由は不明であった。本研究は、mDC および pDC に対する MMF/MPA の制御的作用を検討することを目的とする。

【研究方法】

健康人の末梢血から、免疫磁気ビーズ法およびセルソーターを用いて純化ヒト DC を採取し、CD11c⁺の mDC サブセットと CD11c⁻BDCA4⁺の pDC サブセットを得た。

DC および刺激物質を MPA の存在あるいは非存在下で共培養した。刺激物質としては R848(TLR7/8 ligands)、CpG-ODN(TLR9 ligands)の他に、疾患活動性を有する SLE 患者の血清を用いた。

細胞表面マーカーと細胞内分子の発現をフローサイトメーターで、サイトカインの分泌能を ELISA 法で評価した。また、細胞内の mRNA 発現をリアルタイム PCR で定量的に解析し、その局在を蛍光顕微鏡で観察した。

【結果】

常用量 MMF を投与した場合の生体内血中トラフ濃度である 1-10 μ M MPA は、DC サブセットいずれに対しても障害性を誘導しなかった。

機能解析では、MPA は pDC に対し、CD80・CD86 の発現には影響しなかったが IFN- α ・TNF の分泌を用量依存的に抑制した。さらに I 型 IFN の産生に必須である転写因子 IRF7 について、定量的には mRNA の発現低下は有意ではなかったが、蛍光顕微鏡での観察において IRF7 の核内移行と AKT の活性化を抑制した。mDC に対して細胞表面における CD80・CD86 の発現と、IL-12B・TNF の分泌を抑制した。さらにリアルタイム PCR で、Th1 関連の転写因子 STAT4 の mRNA 発現低下を認めた。

【考察】

近年、SLE の腎病変における MMF の有用性が明らかとなっており、難治例・再発例に対しても奏功することが報告されている。我々は今回の実験で、MPA が pDC 内において AKT の活性化を阻害し、IRF7 の核内移行を阻止することによって、I 型 IFN を抑制できるポテンシャルを有し、その結果 SLE 病態の進展を制御出来る可能性を示した。また、mDC に対してはその成熟を抑制するのみならず、活性を低下させることから、SLE 病態における mDC の作用をも制御する能力を MMF が有していると考えられた。

さらに臨床的トラフ濃度の MPA は DC のアポトーシスを誘導しなかったことから、過剰の免疫抑制を生じにくく、SLE の長期療法・寛解維持療法に適している可能性があると思われた。

【結論】

MMF/MPA が B 細胞・T 細胞のみならず、各サブセットの DC に制御的に作用しており、より上流で SLE に対する治療効果を発揮している可能性が示唆された。