

主論文の要旨

CD147/Basigin limits lupus nephritis and T_H17 cell differentiation by inhibiting the IL-6/STAT3 pathway

〔 CD147/ベイシジンは、IL-6/STAT3 経路を阻害することで
T_H17 細胞への分化を抑制し、ループス腎炎を改善する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：丸山 彰一 准教授)

前田 佳哉輔

【背景】

CD147 / Basigin (Bsg)は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する膜一回貫通型糖蛋白質である。その機能は多彩で、matrix metalloproteinase の誘導、乳酸トランスポーターとの相互作用、血管内皮成長因子の制御を通じて細胞の生存、エネルギー代謝、癌細胞の浸潤に関与する。また、心臓・腎臓等に強い発現を認めるが、血球上にも存在し、赤血球寿命やシクロスポリン A のターゲットであるシクロフィリンの受容体として白血球遊走に関与する。

我々は以前より、この腎臓に豊富に存在する CD147 に着目し、その腎臓・腎疾患における機能解析を行ってきた。そして、CD147 が主に腎臓の尿細管細胞に存在し、好中球やマクロファージ制御を介して腎虚血による尿細管間質障害や、線維化形成を誘導する事を報告した。また、CD147 は活性化リンパ球上に強く発現誘導され、特に、T 細胞上の CD147 は活性化ヒト制御性 T 細胞 (Treg) の特異的分子マーカーになり得ることも報告されている。加えて、全身性エリテマトーデス (SLE) 患者の解析から、重症度に比例して血清可溶性 CD147 値や、T 細胞上の CD147 発現が上昇するという知見を得ている。しかし、その機能や、自己免疫性疾患における T 細胞上での役割については未だ十分に解明されていない。

【目的】

本研究で、自己免疫性疾患の発症・進展機序における CD147 の役割を T 細胞活性化・制御機構を中心に解明するため、実験ループス腎炎を作製し、CD147 の役割を検証した。

【方法】

8-12 週齢の雌の野生型 (*Bsg^{+/+}*) および CD147 遺伝子欠損型マウス (*Bsg^{-/-}*) に、TMPD (プリスタン) 0.5ml を投与し、実験的ループス腎炎を作製した。投与後 6 カ月にて血清、尿、胸腺、脾臓、腎臓を採取し、病理・分子生物学的に比較検討した。

【結果】

ループス腎炎を発症した野生型マウスは、ヒトと同様に血清可溶性 CD147 と T 細胞上の CD147 発現が有意に増加したが、病理組織学上、糸球体障害は比較的軽微であった。しかし、欠損型マウスでは著明な単核球細胞浸潤やメサンギウムの拡大を示し、ループス腎炎に特徴的な wire-loop lesion や免疫複合体の有意な沈着を認めた (図 1A、1B)。また、糸球体内 CD4 陽性 T 細胞、CD68 陽性マクロファージ数も欠損型で有意に増加を示し、低補体血症、尿タンパクの増加を示した (図 1C)。しかし、抗核抗体等の自己抗体産生に関する項目には差を認めなかった。

ループス腎炎の進展には、ヘルパー T 細胞、特にヘルパー T 細胞 1 型 (Th1)、Interleukin (IL)-17 産生 T 細胞 (Th17) の関与がいられている。特に、IL-17 はループス腎炎の発症・進展に重要な役割を果たす。腎臓内における IL-17 の発現を解析し

たところ、ループス腎炎を発症した CD147 欠損型マウスは、野生型に比し、有意にその発現が上昇しており、そのソースとしての TH17 細胞も有意に増加していた (図 2A、2B)。その欠損型マウスに対して IL-17 中和抗体を用いた治療実験を行ったところ、治療群において有意に腎炎活動性が抑制された (図 2C)。

脾臓においても、野生型に比し欠損型マウスにおいて TH17 細胞が有意に増加したが (図 2D)、他のヘルパーT 細胞 (TH1、TH2、Foxp3 陽性 Treg) には有意な差は認められなかった。同様に、in vitro にて野生型、欠損型マウスより採取した naïve CD4 陽性 T 細胞を TH17 細胞に強制分化させると、欠損型においてより TH17 細胞への分化が誘導された (図 3A、3B)。そのメカニズムとして、TH17 分化に必須な STAT3 の活性化を検証したところ、IL-6 単独投与下では両群に差は認めないが、IL-6 に加えて抗 CD3/CD28 抗体により T 細胞の活性化を図る事により、欠損型において著明な STAT3 のリン酸化を認めた (図 3C)。更に、抗 CD147 抗体投与下ではその STAT3 の活性化減弱が認められた (図 3D)。

【考察】

本研究にて、活性化で誘導された CD4 陽性 T 細胞上の CD147 が、ループス腎炎の進展に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。CD147 は、腎炎進展機序の中でも IL-17 を介した病態に関与しており、特に IL-17 産生 T 細胞 (TH17) の分化を抑制的に制御することで、その腎炎の進展を抑制していることが示唆された。IL-17 は、TMPD 誘導性ループスマウスモデルだけでなく、他のループスマウスモデル (MRL/lpr、NZB/WF1、BXD2) やヒト SLE においても重要な役割を果たす。このことから、IL-17 に選択的に作用する CD147 は、ループス腎炎の良いバイオマーカーや治療ターゲットになる可能性がある。

また、免疫寛容に働く Treg の数や機能の低下も SLE の進展に重要な役割を果たしている。CD147 は、そのヒト Treg、特に Foxp3 陽性 Treg の中でも抑制機能の高い活性化 Treg とそうではないものを識別する良いマーカーとされているが、本研究においては、ループスモデルにおける Treg 数や機能に有意な差は見られなかった。本モデルにおいては、CD147 は Treg の活性化よりむしろ、TH17 細胞への関与を通して腎炎の改善に寄与したと考えられる。

【結論】

活性化 CD4 陽性 T 細胞上の CD147 は、IL-6/STAT3 経路を介した TH17 細胞分化を抑制的に制御し、ループス腎炎の進展を抑える。