

課題番号 37

シェーグレン症候群を引き起こす自己応答性 T 細胞の探索

[1] 組織

代表者：丸山 貴司

(岐阜大学医学系研究科)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 39 万 9 千円，旅費 5 万 1 千円

[2] 研究経過

目的

加齢に伴い免疫機能の異常が認められることが知られている。免疫細胞は、自己と非自己を見分けることを基本としており、T 細胞などの免疫細胞が、標的細胞を正しく認識することで、免疫機能を発揮している。また、機能を発揮するエフェクター細胞が自己を攻撃しないように、制御性細胞が精緻な調節機能を担っている。しかし、加齢に伴って、T 細胞などの標的細胞の認識機構のゆるみや、制御性細胞の調節、ブレーキが利かない状態になることが報告されている。そこで我々は、自己免疫疾患の 1 つであるシェーグレン症候群に着目し研究を行うこととした。シェーグレン症候群は、涙や唾液の分泌が低下する難治性の自己免疫疾患である。加齢との関わりが深く、主に、中年年に好発する病気である。申請者らは、シェーグレン症候群の古典的なモデルマウスである *Id3* 欠損マウスの解析を行い、T 細胞の挙動を調べたところ、T 細胞による免疫恒常性の破綻が原因である事が明らかとなった。

最近、**IkB- ζ 欠損マウス** がよりシェーグレン症候群の病態に近いことが報告された。そこで本研究は、この新しいシェーグレン症候群モデルマウスである **IkB- ζ 欠損マウス** を用いて、自己免疫疾患の原因について追究することを目的として研究をおこなった。

概要

加齢と相関のある自己免疫疾患としてシェーグレン症候群に着目し、そのモデルマウスとして **IkB- ζ 欠損マウス** を用いて研究を行った。本共同研究では、まず免疫機能の司令塔として働く T 細胞に着目し、

シェーグレン症候群モデル由来の T 細胞の特徴を捉える事が、疾患の解明のカギになると考え、研究を行った。東北大学で飼育管理している **IkB- ζ 欠損マウス** を使用し、東北大学・加齢研にて、T 細胞の性質についての一部研究を遂行した。

本共同研究の意義や研究の方向性および将来性につき、**2015 年 6 月 22 日**に加齢研で小笠原教授との研究打ち合わせを行った。また、E-mail や電話による研究データの解釈などの相談や、研究打ち合わせなどは、1-2か月に1回の頻度で行った。

また、日本免疫学会学術集会など、各種学会において、小笠原教授との研究打ち合わせを行うなど、密に連絡をとりあっている。

[3] 成果

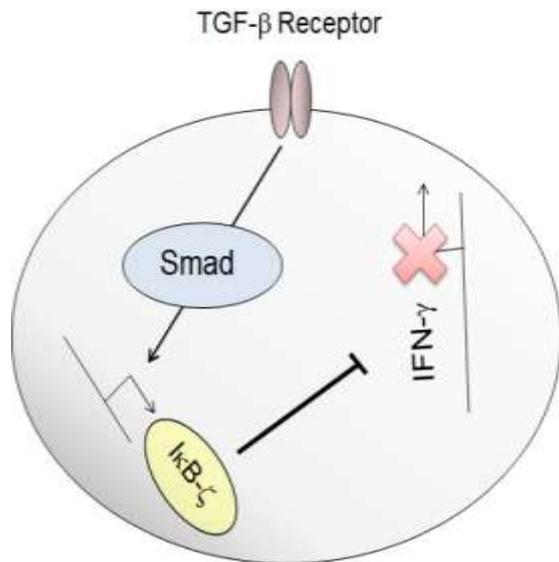
(3-1) 研究成果

本年度は、**IkB- ζ 欠損モデルマウス**およびからリンパ球を採取し、その性状や動態を、サイトカインの産生を指標に解析するとともに、**IkB- ζ を過剰発現した T 細胞**との性状を比較検討を行った。そして、以下に示す研究結果を得た。

まず第 1 に、**IkB- ζ 欠損 T 細胞**からは、炎症性サイトカインである **IFN- γ** の過剰産生が認められた。一方、**IkB- ζ を過剰発現した T 細胞**では、**IFN- γ** の産生が顕著に低下していた。**IkB- ζ 欠損 T 細胞**によるクロマチン免疫沈降を行った結果、**IFN- γ** のプロモーター領域におけるヒストンのアセチル化の増強が認められた。さらに、**IFN- γ** のプロモーター領域をクローニングしたリポータープラスミドを作成し、**IkB- ζ の過剰発現を行った所**、リポーター活性が顕著に低下した。

第 2 に、**IkB- ζ の T 細胞**における発現について、サイトカイン **TGF- β** の刺激により上昇する事を突き止めた。**TGF- β** は、胸腺内における T 細胞の成熟や生存に寄与しており、**IFN- γ** などの各種炎症性サイトカインを抑制する事から、免疫恒常性の維持に重要なサイトカインとしても知られている。本共同研究により、T 細胞における **IkB- ζ** は、**TGF- β** シグナルを介した **IFN- γ** の発現制御に重要である事が示

された (原著論文#1 および 下図参照)。



以上より、IκB-ζは、【制御性T細胞】を介した免疫恒常性維持にも重要である事が明らかとなった。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究を遂行する過程で、慶応大学の吉村明彦(教授)との共同研究にも発展した(原著論文#1)。

また、本共同研究の成果により、丸山が、第79回 生化学会・中部支部奨励賞を受賞した。

[4] 成果資料

(1) MaruYama T, Kobayashi S, Ogasawara K, Yoshimura A, Chen W, Muta T.
Control of IFN-γ production and regulatory function by the inducible nuclear protein IκB-ζ in T cells.
J Leukoc Biol. 2015 98 385-393.

(2) MaruYama T
TGF-β induced IκB-ζ controls Foxp3 gene expression.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015 464 586-589.

(3) 丸山貴司
核内IκB-ζによる炎症応答の制御
生化学 (みこれびゅう) 2015 5 601-604.