

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 44 万 6 千円

[2] 研究経過

目的

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。主に、中高年に好発する病気であることから、加齢との関わりが深い疾患でもある。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った所、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。

最近報告された新しいシェーグレン症候群のモデルマウスである【**IkB- ζ** 欠損マウス】においても、T 細胞が炎症増悪の起点となっている事が報告された(写真参照：眼裂周囲での炎症応答)。2 つのモデルマウスを比較する事で、シェーグレン症候群の実態解明に結び付くと考えた。近年、自己免疫疾患については、ある特定の T 細胞が原因となるケースが報告されている。

概要

そこで本共同研究では、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・医学部でホストしている **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将来性につき、小笠原教授と、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、数か月に 1 回の頻度で行っている。

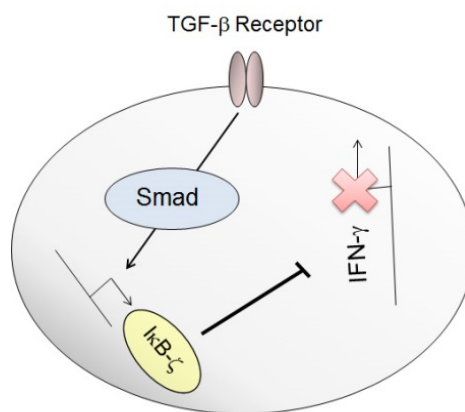
[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、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 **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)。



第 3 に、T 細胞の中でも免疫恒常性維持を司る【制御性 T 細胞】に焦点を当てて研究を推進した。【制御性 T 細胞】は、強い免疫抑制能をもつ事が知られているが、**IkB- ζ** 欠損マウス由来の【制御性 T 細胞】は、免疫抑制能力が顕著に低下している事が明らかとなった。さらに、【制御性 T 細胞】のマーカーとして知られる **Foxp3** の発現については、**IkB- ζ** が直

接影響を与えている事も明らかとなった(原著論文 #2, #3)。

以上より、I κ B- 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(原著論文#1)、現在、【I κ B- ζ の発現制御を介した免疫リプログラム】という観点から、I κ B- ζ の発現制御を担う新たなシグナルパスウェイを明らかにする新規研究プロジェクトも立ち上がった(科研費申請中)。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。今後、TCRのレパトアという観点からも高病原性のT細胞を特定し、かつ、免疫リプログラムによるシェーグレン症候群の治療応用に結び付けたい。

[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 I κ B- ζ in T cells.
J Leukoc Biol. 2015 98 385-393.

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

(3) 丸山貴司
核内I κ B- ζ による炎症応答の制御
生化学 (みにれびゅう) 2015 5 601-604.