

論文の内容の要旨

論文題目 転写因子 Egr-3 による IL-10、TGF- β 1 の誘導と制御性活性との関係

指導教員 山本 一彦 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 17 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

住友 秀次

T 細胞のアナジーは、共刺激分子からのシグナルを欠如した条件下で、強い TCR 刺激を与えられた T 細胞で認められる免疫学的状態である。この状態では、T 細胞は再刺激しても分裂せず、サイトカイン産生も低下した低反応の状態になっている。

アナジーの細胞内シグナルについて、明確なメカニズムはまだ解明されていないが、解明の手がかりとなる報告が多くなされている。アナジーの細胞においては、NF-AT 系のシグナルは障害されずに活性化されている一方で Ras/MAPK 系・AP1 系シグナルが不活化されている。このことから、Ca シグナルとそれに続く NF-AT 系のシグナルが、AP1 系のシグナルより優位であることがアナジーの導入に必要ではないかと考えられている。

そんな中、Safford らは、マイクロアレイの解析により、Egr-3 が T 細胞のアナジーの導入に関連していることを報告した。アナジーの状態では Egr-3 の発現が亢進しており、また、Egr-3 を過剰発現した T 細胞では IL-2 の産生が低下し、活性化が阻害されている状態であった。これらの事実から、Egr-3 はアナジーの状態を維持するために必須な何らかの因子を誘導すると考えられたが、そのメカニズムについては不明であった。

一方で、アナジーの状態にある T 細胞と、制御性 T 細胞との関連が報告されている。制御性 T 細胞とは、エフェクター T 細胞の免疫反応を抑制する活性のある T 細胞サブセットである。制御性 T 細胞には、CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T 細胞をはじめとして、多様なサブセットが相次いで報告されている。

高濃度の IL-10 存在下で活性化された CD4 陽性ナイーブ T 細胞が、再刺激によって IL-10 の著しい産生を示して他のエフェクター T 細胞の活性化を抑制することが報告され、この細胞群は Tr1 と名づけられている。Tr1 を規定する細胞表面マーカー及び転写因子はまだ見つかっていない。

Tr1 と類似したタイプの制御性 T 細胞として、Th3 がある。Th3 は、自己抗原を経口投与したマウスより同定された、自己抗原特異的な T 細胞群である。Th3 は抗原刺激下において大量の TGF- β 1 を産生することが特徴で、かつ自己免疫反応を抑制する制御性活性を持つことが示されている。Th3 を規定する細胞表面マーカー及び転写因子もまだ見つかっていない。

多くの制御性 T 細胞が何らかのアナジーの特徴を持つことが知られている。制御性 T 細胞は自己抗原を認識する可能性が高く、また生体内において常に自己抗原による刺激に暴露され続けているにもかかわらず明らかな増殖を認めないことから、細胞の状態としてアナジーであることが妥当であると考えられる。

今回私は、Safford らによってアナジーに関連していることが報告された転写因子 Egr-3 について解析した。Early growth response family (Egr-family) は、成長因子 (growth factor) により誘導される、zinc-finger を持つ転写因子であり、細胞の成長と分化に関連する遺伝子を制御していると考えられている。

遺伝子導入の手法を用いて Egr-3 の、CD4 陽性 T 細胞における役割を解析したところ、Egr-3 は抑制系のサイトカイン IL-10 と TGF- β 1 の産生を著明に亢進させることが明らかとなった。また、Egr-3 は、TCR 刺激下の CD4 陽性 T 細胞において STAT3 のリン酸化を補助することが示され、IL-10 と TGF- β 1 の産生に関連している可能性が示唆された。

そして、遅発型過敏反応モデルにおいて、マウスの生体内の特異抗原に対する免疫反応を Egr-3 が抑制することも明らかとなった。これらより、Egr-3 が抑制系サイトカインの産生を介して T 細胞の免疫反応を制御する可能性が示唆された。これらの事実から、Egr-3 はアナジーのみならず制御性活性とも関連があることが示された。

Egr-3 がアナジーの誘導に必要であることは既報があるが、産生サイトカインには触れられておらず、また制御性活性についても報告されておらず、本研究が初めての報告であり、その点に価値があると思われる。

また、Egr-3 が IL-10 と TGF- β 1 の産生を誘導することについて、その細胞内の情報伝達シグナルについて、STAT3 に関連して、完全ではないがある程度の解釈が加えられた点も価値があると思われる。

現時点では、CD4 陽性制御性 T 細胞である Tr1 も、Th3 も、その特徴であるサイトカイン産生の性質と関連する転写因子はまだ同定されていない。IL-10 と TGF- β 1 は免疫反応において非常に重要な抑制系のサイトカインであり、今回転写因子 Egr-3 が Tr1 もしくは Th3 を規定する可能性があると考えられ、この発見は大きな価値があると思われる。本研究により今後の制御性 T 細胞の解析が大きく進む可能性がある。