

審査の結果の要旨

氏名 住友秀次

本研究は、成長因子(growth factor)によって誘導される転写因子である Early growth response 3 (Egr-3)の、CD4陽性T細胞における機能を研究したものである。Egr-3がT細胞のアナジーに関連していることが近年報告されたが、そのメカニズムや、制御性活性との関連については不明であった。本研究は、レトロウイルスによる遺伝子導入の系を用いて解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. レトロウイルスによる遺伝子導入の手法を用いて、Egr-3のCD4陽性T細胞における機能を解析したところ、Egr-3は、T細胞受容体刺激下において、抑制性サイトカインIL-10の産生を著明に亢進させることが明らかとなった。アナジーに関連すると報告されている別のEgrファミリーEgr-2についても同様の結果を得た。
2. 1.と同様の手法を用いて、抑制性サイトカインTGF- β 1の産生について解析を行った。Egr-3は、T細胞受容体と共刺激が存在する条件下において、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。これは、Egr-2には認められない結果であった。
3. 細胞内染色の手法を用いて、T細胞受容体と共刺激が存在する条件下におけるSTAT3のリン酸化について解析したところ、Egr-3が、STAT3のリン酸化を補助することが示された。IL-10ノックアウトマウスを用いた解析でも同様の結果を得た。STAT3は、IL-10とTGF- β 1の産生を制御することが報告されていることから、Egr-3の抑制性サイトカイン産生誘導作用に、STAT3が関連している可能性が考えられた。
4. Egr-3とニワトリオボアルブミン(OVA)特異的TCRを遺伝子導入したCD4陽性T細胞をマウスに移入し、OVAによる遅発型過敏反応を行った。この系におけるEgr-3の影響を解析したところ、特異的抗原に対する免疫反応を抑制することが明らかとなった。また、遅発性過敏反応が抑制されたマウスから回収した遺伝子導入細胞の定量的PCRの結果から、特異的抗原刺激を受けたT細胞において、Egr-3はIL-10とLAG3(抑制系表面分子)の発現を増強し、IFN- γ の発現を低下させることが明らかとなった。

以上、本論文は、Egr-3が、重要な抑制系のサイトカインであるIL-10とTGF- β 1の産生を介してT細胞の免疫反応を制御する可能性を示した。Egr-3と産生サイトカインの関連について、また制御性活性との関連について、本研究が初めての報告となる。

現時点では、CD4陽性制御性T細胞であるTr1細胞(IL-10の著しい産生を示す)も、Th3細胞(大量のTGF- β 1を産生する)も、関連する転写因子は同定されていない。今回の結果から、転写因子Egr-3がTr1細胞もしくはTh3細胞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と考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。