

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	JunB plays a crucial role in development of regulatory T cells by promoting IL 2 signaling
別タイトル	転写因子JunB はIL 2 シグナルを介して制御性T 細胞の分化を調節する
作成者（著者）	片桐, 翔治
公開者	東邦大学
発行日	2020.03.15
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：南木敏宏 / タイトル：JunB plays a crucial role in development of regulatory T cells by promoting IL 2 signaling / 著者：Takaharu Katagiri, Soh Yamazaki, Yuto Fukui, Kotaro Aoki, Hideo Yagita, Takashi Nishina, Tetuo Mikami, Sayaka Katagiri, Ayako Shiraishi, Soichiro Kimura, Kazuhiro Tateda, Hideki Sumimoto, Shogo Endo, Hideto Kameda, Hiroyasu Nakano / 掲載誌：Mucosal Immunology / 巻号・発行年等：12(5):1104-1117, 2019
著者版フラグ	none
報告番号	32661 甲第933号
学位記番号	甲第638号
学位授与年月日	2020.03.15
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD40402351

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

片桐翔治より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 638 号

学位申請者 : 片桐 翔治

学位論文 : JunB plays a crucial role in development of regulatory T cells by promoting IL-2 signaling

(転写因子 JunB は IL-2 シグナルを介して制御性 T 細胞の分化を調節する)

著者 : Takaharu Katagiri, Soh Yamazaki, Yuto Fukui, Kotaro Aoki, Hideo Yagita, Takashi Nishina, Tetuo Mikami, Sayaka Katagiri, Ayako Shiraishi, Soichiro Kimura, Kazuhiro Tateda, Hideki Sumimoto, Shogo Endo, Hideto Kameda, Hiroyasu Nakano

公表誌 : Mucosal Immunology DOI: 10.1038/s41385-019-0182-0

論文内容の要旨 :

転写因子 AP-1 の構成因子である JunB は、1990 年に発見された分子であり、様々な生理機能を持つことが知られている。全身性の JunB 欠損マウスでは胎盤形成不全のため胎生致死となることや、組織特異的欠損マウスの解析から、骨の形成や、骨髄系細胞の増殖制御に重要な役割を果たすことが報告された。しかしながら獲得免疫系における JunB の役割は知られていなかった。2017 年に我々は JunB が Th17 細胞の分化に必須であることを報告した。Th17 細胞はヘルパー T 細胞のサブセットの一つで、IL-17 を産生する能力を有しており、自己免疫疾患の発症に寄与している細胞種として知られている。JunB 欠損マウスでは Th17 細胞依存的な病態モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) を全く発症しなかった。しかしながら、その他の T 細胞サブセットにおける JunB の役割は不明であった。そこで我々は T 細胞特異的 JunB 欠損マウス (*Junb^{f/f} Cd4-Cre* マウス) を用いて、Th17 細胞以外の T 細胞における JunB の役割を検討した。*Junb^{f/f} Cd4-Cre* マウスではリッターメイトのコントロールマウスと比較して、各組織における制御性 T 細胞 (Treg 細胞) の数が減少していた。このことから、JunB は Th17 細胞だけでなく、Treg 細胞の分化に重要であることが明らかになった。

Treg 細胞は、転写因子 Foxp3 をマスターレギュレーターとする細胞で、CD4 陽性 T 細胞サブセットの一種であり、自己免疫疾患

や炎症性疾患、アレルギー反応などを引き起こす過剰な免疫応答を抑制する役割を持つことが知られている。Treg 細胞の分化にはインターロイキン-2 (Interleukin-2, IL-2) が必須であることが知られていたため *Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウスでの Treg 細胞数の減少において IL-2 シグナル不全の可能性を検討した。その結果 *Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウス由来の T 細胞では、IL-2 の産生能が低下していることと、Treg 細胞の IL-2 受容体の高親和性サブユニットである CD25 の発現が低下していることを見出した。また、In vitro の分化誘導系において、JunB 欠損 T 細胞では、IL-2 を培地に添加しないと Treg 細胞へ分化しないことがわかった。これらの結果から、JunB は T 細胞における CD25 の発現と、IL-2 産生の両方に重要であることが明らかになった。

T 細胞からの IL-2 の産生能が低下していることと、Treg 細胞での CD25 の発現低下と生体内において、どちらがより重要な働きをしているかを明らかにするために、骨髄キメラマウスを作出した。野生型マウス由来の骨髄細胞と *Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウス由来の骨髄細胞を同時に移入することで、野生型マウス由来の T 細胞から JunB 欠損 T 細胞に対して生理的な IL-2 を補われるので、*Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウスの Treg 細胞の減少が IL-2 の産生低下によれば、Treg 細胞数は増加すると考えられた。しかし、JunB 欠損 Treg 細胞数は回復しなかったため、JunB 欠損 T 細胞の性質において IL-2 の産生低下よりも CD25 の発現低下をきたしていることが Treg 細胞数の減少に重要な役割を果たしていると示唆された。*Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウスにおける Treg 細胞の減少により病態制御にどのような影響があるのかを調べるために、疾患モデルを用いて検討をした。今回我々は、ヒトの潰瘍性大腸炎のマウスモデルとしてよく使用されるデキストラン硫酸ナトリウム (Dextran sulfate sodium salt, DSS) 誘導性大腸炎を用いた。DSS 誘導性大腸炎では、腸管上皮傷害に伴う大腸炎が誘発され、Treg 細胞が防御的に働くことが知られている。*Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウスに大腸炎を誘導するとコントロールマウスと比較して、*Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウスでは、体重減少の増悪と、大腸における炎症細胞浸潤の増加や、炎症性サイトカインの発現上昇等が観察された。これらの結果から、*Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウスでは Treg 細胞数の減少により、大腸炎が増悪したと考えられた。

野生型マウスに、IL-2 と抗 IL-2 抗体との免疫複合体を投与することで IL-2 単独投与よりも強力に Treg 細胞が増多することが知られている。CD25 の発現が低下している *Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウスでは、Treg 細胞の増多が悪い可能性が考えられた。しかし、*Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウスでは、野生型と同様に Treg 細胞数が上昇することがわかった。しかも、この方法を用いて *Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウスでの Treg 細胞数を増やすことで、DSS 誘導性大腸炎の体重減少の程度が抑えられることを見出した。これらの結果から、IL-2 シグナルが低下した個体であっても、IL-2 と抗 IL-2 抗体の免疫複合体を投与することで、腸管上皮傷害性大腸炎は Treg 細胞を増やすことで抑制出来ることが明らかとなった。以上、本研究の結果から、JunB は IL-2 シグナルを介して Treg 細胞の分化に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。近年、自己免疫疾患において IL-2 を投与することで Treg 細胞を増やすという治療も臨床応用されはじめているが、今回新たに、炎症性腸疾患に対して IL-2 シグナルを介した新規治療法の確立が期待される結果を示した。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 638 号	氏 名	片 桐 翔 治
学位審査担当者	主 査	南 木 敏 宏
	副 査	近 藤 元 就
	副 査	内 藤 篤 彦
	副 査	赤 坂 喜 清
	副 査	杉 山 篤

学位論文の審査結果の要旨 :

本研究は、転写因子 AP-1 の構成因子である JunB の T 細胞分化における機能を解析したものである。

デキストラン硫酸ナトリウム(Dextran sulfate sodium salt, DSS)誘導性大腸炎において、CD4 T 細胞で JunB を欠損したマウス (*Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウス) では、大腸炎は悪化した。*Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウスではリッターメイトのコントロールマウスと比較して、各組織における制御性 T 細胞(Treg 細胞)の数が減少していた。*Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウス由来の T 細胞では、IL-2 の産生能が低下していること、Treg 細胞の IL-2 受容体の高親和性サブユニットである CD25 の発現が低下しており、Treg 細胞への分化が抑制されている原因と考えられた。野生型マウスに、IL-2 と抗 IL-2 抗体との免疫複合体を投与することで IL-2 単独投与よりも強力に Treg 細胞が増多することが知られている。*Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウスに、IL-2 と抗 IL-2 抗体との免疫複合体を投与すると、DSS 誘導性大腸炎が抑制された。IL-2 と抗 IL-2 抗体との免疫複合体の投与により、Treg 細胞が増加したことによるものと推測された。

これまで、JunB は Th17 細胞分化に重要と報告されてきたが、Treg 細胞の分化にも重要な役割を果たしていることが、本研究により明らかになった。

2019 年 10 月 21 日、審査委員 (近藤、内藤、赤坂、杉山、南木) 全員参加の下、学位審査会が開かれた。片桐氏による、本研究の背景、結果、考察がプレゼンテーションされ、その後、各審査委員より質疑が行われた。実験内容の詳細な条件、DSS 腸炎の effector 細胞は何か?、JunB 欠損は他の Jun ファミリーでコンペンセーションされないのか?、T 細胞刺激時の JunB の発現の変化は?、DSS 大腸炎とヒトの疾患との関連は?、本論文で紹介されている抗 CD3 抗体による腸炎と DSS 腸炎は各々ヒトの疾患とどう関連するのか?、など多くの質問が出された。片桐氏はすべての質問に対して、的確に回答した。

本研究は、JunB の新たな機能を見出した研究であり、審査委員全員一致して、学位授与に値すると判断した。