

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	転写因子JunBは制御性T細胞の分化に重要である
別タイトル	JunB plays a crucial role in development of regulatory T cells by promoting IL 2 signaling
作成者（著者）	片桐,翔治
公開者	東邦大学医学会
発行日	2021.06.01
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 68(2). p.65 67.
資料種別	学術雑誌論文
内容記述	東邦医学会賞受賞記念講演要旨 令和2年度
著者版フラグ	publisher
JaLCDOI	info:doi/10.14994/tohoigaku.2021 013
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD43692363

転写因子 JunB は制御性 T 細胞の分化に重要である

片桐 翔治

東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 (大橋)

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^{fl/fl}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^{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 (Fig. 1)。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 (Fig. 2)。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ことと示唆された。*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 (Fig. 3)。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

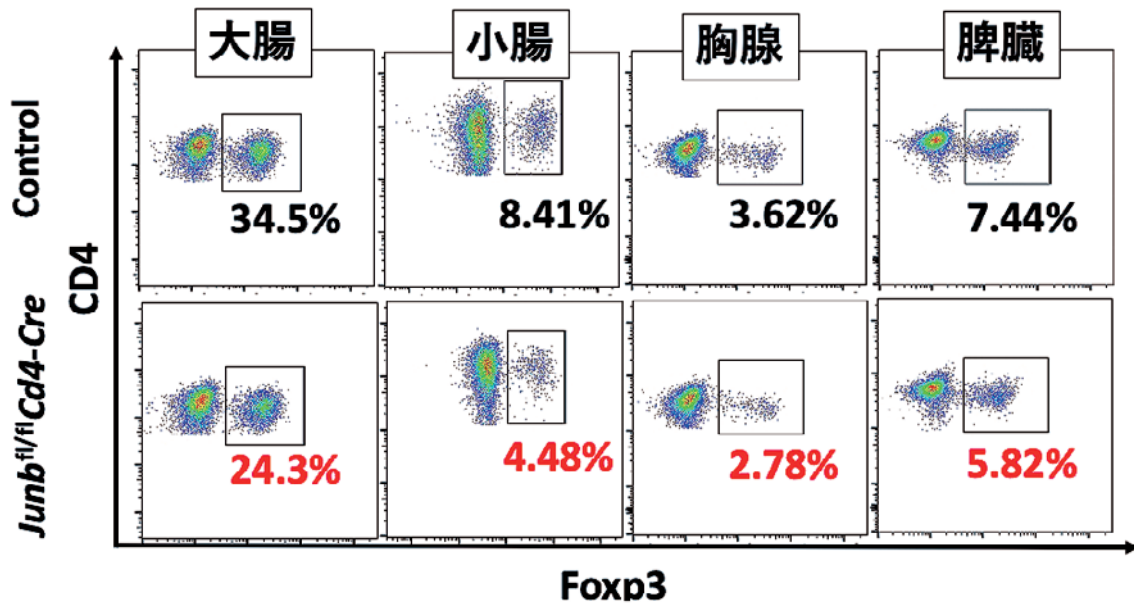


Fig. 1 *Junb*^{fl/fl}*Cd4-Cre* マウスでは各組織で制御性 T 細胞が減少している
(*Mucosal Immunology* 12, 1104-1117 (2019) Fig. 5 を一部改変)

①一般的なTreg細胞誘導条件 ①にIL-2を添加した条件

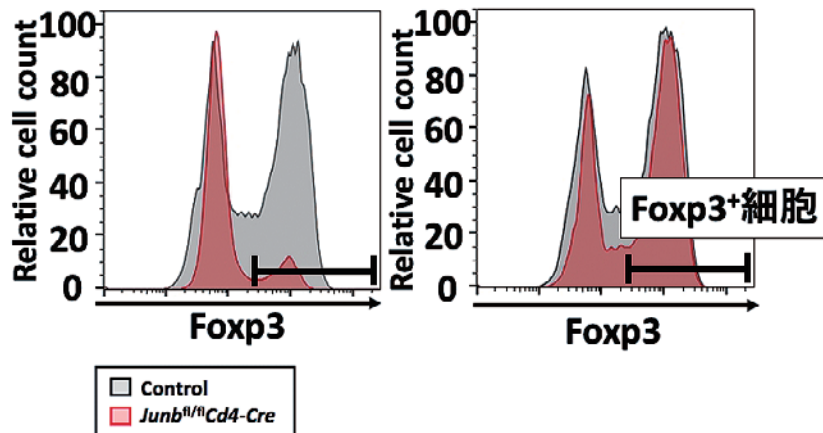


Fig. 2 *Junb*^{fl/fl}*Cd4-Cre* マウス由来の細胞は、制御性 T 細胞への分化に高濃度の IL-2 を要する
(*Mucosal Immunology* 12, 1104-1117 (2019) Fig. 6 を一部改変)

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-抗 IL-2 抗体の免疫複合体を投与することで、腸管上皮傷害性の大腸炎は 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 (Fig. 4)。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は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。

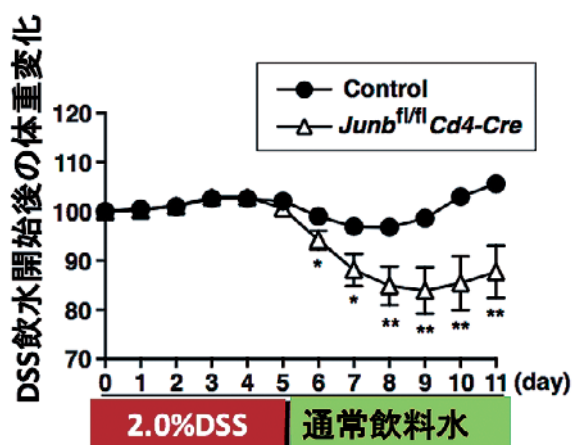


Fig. 3 *Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウスは、DSS 誘導性大腸炎が悪化する
(*Mucosal Immunology* 12, 1104-1117 (2019) Fig. 2 を一部改変)

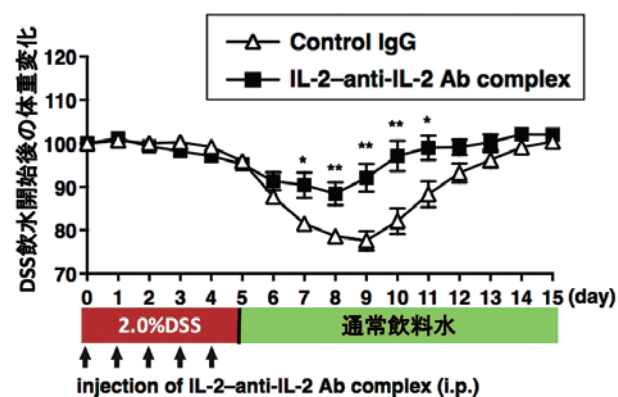


Fig. 4 *Junb^{fl/fl}Cd4-Cre* マウスに、IL-2-抗IL-2抗体の免疫複合体を投与することでDSS誘導性大腸炎の悪化を抑制する
(*Mucosal Immunology* 12, 1104-1117 (2019) Fig. 10 を一部改変)

片桐翔治先生 略歴



2013年3月 金沢医科大学医学部医学科卒業
 同 上 第107回医師国家試験合格(医籍番号508337号)
 2013年4月 東邦大学医療センター大橋病院にて研修
 2015年4月 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野(大橋)レジデント
 2015年4月 川崎市立川崎病院総合診療科 出向
 2016年4月 東邦大学大学院医学研究科博士課程(生体応答系膠原病学専攻)入学
 2020年3月 同 卒業 医学博士取得

DOI: 10.14994/tohoigaku.2021-013