

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	東邦大学医学部免疫学講座～T細胞を形作る遺伝子ネットワーク解明を目指して～
別タイトル	Department of Molecular Immunology: To clarify the T cell gene network
作成者(著者)	近藤,元就
公開者	東邦大学医学会
発行日	2022.12.01
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 69(4). p.200-201.
資料種別	学術雑誌論文
内容記述	教室(診療科)紹介
著者版フラグ	publisher
JaLCDOI	info:doi/10.14994/tohoigaku.2022_027
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD53727185

教室(診療科)紹介(134)

東邦大学医学部免疫学講座 ～T細胞を形作る 遺伝子ネットワーク解明を目指して～

免疫学講座

教授：近藤元就
准教授：内藤 拓
准教授：桑原 卓
講師：田中ゆり子
助教：有田通恒
助教：伊勢まりい

2010年6月に、前任の垣内史堂教授に代わり免疫学講座を私、近藤が主宰してから12年が経ちます。大学院時代か

ら数え東邦大学は4つ目の大学ですが、最も長い時間を過ごしているところになりました。現在スタッフ5名、皮膚科からの大学院生1名の陣容で日夜研究を行っています。

当講座は、1) 抗原受容体、サイトカイン受容体からの細胞内シグナル伝達機構；2) T細胞の分化・機能の分子制御機構；3) DNA修復機構の異常によるがん化機構の3つを主要研究テーマとし、それらの解明を目指しています。私の研究人生は、IL-2受容体の3番目のサブユニットとして同定された、共有 γ (common γ , γ_c) 鎖の機能解析から始まりました。先天性免疫不全症の1つであり、T細胞、NK細胞の欠損を特徴とする、X連鎖重症複合免疫不全症(X-linked severe combined immunodeficiency, X-SCID)は、 γ_c 鎖遺伝子変異が原因であることが1993年に報告されました。それ以降、 γ_c 鎖を受容体サブユニットとして共有するサイトカイン、IL-2/IL-4/IL-7/IL-9/IL-15/IL-21はなぜ、T細胞やNK細胞の分化に必要なのかを研究してきました。さらに、その研究過程でリンパ球分化に関わる遺伝子の探索をし、その結果見出した、special AT-rich sequence binding protein-1, SATB1という核タンパクに注目した研究も行っていきます。後者の研究内容についてももう少し紹介します。

造血幹細胞からのT細胞分化過程で発現が亢進し、かつ骨髓球系前駆細胞には発現していない遺伝子の1つとして同定されたSATB1遺伝子は、胸腺内T細胞分化で重要なポジティブセレクションに関与していることがノックアウト



ト (SATB1 null) マウスの表現型から示唆されていました。しかし、SATB1 null マウスは生後3週までに神経系の異常により死に至るため、SATB1 遺伝子が無い場合のT細胞分化の詳細は明らかではありませんでした。そこで我々は、血球特異的、あるいはT細胞特異的にSATB1 遺伝子を欠損する conditional knockout (SATB1cKO) マウスを作製・解析することにしました。実際にSATB1cKO マウスでは、ポジティブセレクションが障害されていました。さらに、自己反応性T細胞を排除するネガティブセレクションの障害のみならず、末梢での免疫反応を抑制する胸腺由来制御性T細胞 (thymic regulatory T cells, tTreg cells) の分化欠損も加わることで、SATB1cKO マウスでは免疫寛容が破綻していることがわかりました。その結果としてSATB1cKO マウスには、シェーグレン症候群、SLEといった自己免疫疾患の発症が認められます。そこで、SATB1cKO マウスを自己免疫疾患モデルマウスとして解析を進め、自己免疫疾患発症機構の解明を目指しています。

また、SATB1 は染色体調整因子であるため、全ゲノムの1割ほどという、非常に多くの遺伝子の発現制御に関わっていることが明らかとなっています (Genes Dev. 14, 521, 2000)。したがって、T細胞形成に関わる遺伝子ネットワークに含まれる未知の遺伝子がSATB1 標的遺伝子の中には存在すると仮定し、その同定を試みています。これまでに、SATB1cKO マウスのT細胞は老化T細胞の特徴を示すことを明らかにしています。その原因を追究していく

中で、SATB1 欠損T細胞では mitochondria transcription factor A (TFAM) 遺伝子の発現が低下し、それにとともに、ミトコンドリア量が減少することが、T細胞老化の引き金となっていると示唆されました。そこで、SATB1cKO マウスT細胞と酷似しているTFAM 欠損T細胞の老化がどのように誘導されるのか、分子レベルでの解明を試みています。老化T細胞は抗原認識後の反応性が低下しているため、得られた知見はT細胞賦活化の新しい手法の開発へ生かせるものと考えています。

このように、SATB1cKO マウスは複雑な表現型を呈するため解析は必ずしも容易ではありません。しかし、少しずつではありますが、SATB1cKO マウスを解析する中で、T細胞に関する新たな知見が得られてきています。細胞内シグナル伝達機構に関しては、細胞質内シグナル分子のアセチル化の意義の解明、正常細胞がん化の分子生物学的解析も進めています。実験医学は、実験的手法を駆使し、生命現象を分子レベルで理解していくことを目指す研究領域です。仮説を立て、適切なアプローチを取ることが大切です。将来どのような分野の研究を志すとしても、大学院、あるいはレジデント時代に研究の基礎的トレーニングを受けることが重要です。免疫学講座は積極的に若手研究者を受け入れています。興味のある方は是非ご一報下さい。

(近藤元就)

DOI : 10.14994/tohoigaku.2022-027