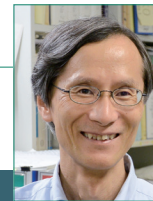


免疫制御学

教授：生田 宏一 助教：原 崇裕、崔 広為

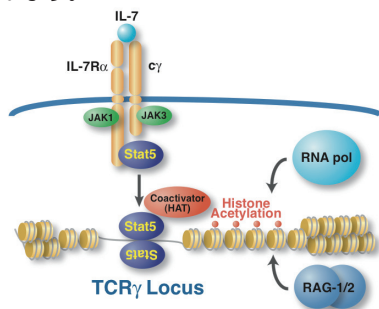


研究概要

免疫系は、宿主と病原微生物の激しい生存競争を経て進化した結果、私たちの想像をはるかにこえた巧妙な制御機構をそなえています。サイトカインはこの免疫系をコントロールする重要な分子の一つです。免疫制御学分野では、このサイトカインによる免疫系の生成と免疫応答の制御機構を明らかにすることを目差しています。現在、免疫システムの構築と応答の制御機構ならびに免疫疾患の病態について、インターロイキン7 (IL-7) などのサイトカインをキーワードに以下のような研究を行っています。

1) 免疫系細胞における IL-7 レセプター (IL-7R) の分化シグナル

IL-7R は、リンパ球の初期分化、成熟T細胞の維持、ならびにリンパ器官の形成に重要な働きをしています。これまで、当研究分野では、IL-7R により活性化される転写因子 STAT5 がT細胞抗原受容体 (TCR) γ 鎖遺伝子に結合し、ヒストン・アセチル化を誘導することで、クロマチンを開いた状態にし、TCR γ 鎖遺伝子の DNA 組換えを誘導することを明らかにしました(図1)。さらに、IL-7R からのシグナルによってT細胞の活性化が促進されることから、細胞内代謝調節への影響の観点から解析を行っています。

図1 IL-7R と STAT5 による TCR γ 鎖遺伝子の DNA 組換え誘導機構

2) IL-7R の発現制御機構とその機能

IL-7R の発現は、リンパ球の分化段階特異的に厳密に制御されており、リンパ球の分化や免疫応答をコントロールしています。当研究分野ではこの IL-7R の発現制御機構を解析してきました。まず、IL-7R 遺伝子プロモーターの上流に高度に保存された DNA 領域が存在し、グルココルチコイド受容体 (GR) や NF- κ B などの転写因子の結合配列があります。この領域を欠失したマウスでは、グルココルチコイドや TNF- α (NF- κ B を活性化する) の刺激による IL-7R の発現上昇がみられなくなることから、この領域が当該遺伝子座のエンハンサーであることを証明しました。

一方、グルココルチコイドは抗炎症作用や免疫抑制効果で知られています。そのグルココルチコイドが、T細胞の生存や増殖を促す IL-7R を誘導することは、大きな矛盾であります。当研究分野では、さまざまな変異マウスを用いて、体内濃度が日内変動するグルココルチコイドにより、T細胞の IL-7R とケモカイン受容体 CXCR4 の発現量が夜間に上昇し昼間に低下すること、その日内変動が昼間に血中に留まり夜間にリンパ組織に集まるT

細胞の体内分布の日内変動を引き起こしていることを示しました。さらに、T細胞が夜間にリンパ組織に集まることで細胞がより効率的に活性化され、強い免疫応答が引き起こされてきました。以上の結果から、グルココルチコイドが、T細胞の循環と応答の日内変動を制御することで、免疫機能を高める働きをもつことが明らかになりました(図2)。さらに、性ステロイドホルモンが免疫系の性差をコントロールしている機構も解析しています。

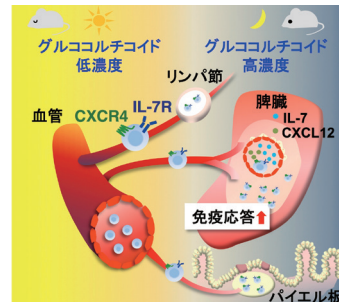


図2 グルココルチコイドによるT細胞機能の概日制御

3) IL-7 および IL-15 産生細胞の可視化と局所機能

リンパ器官はリンパ球とストローマ細胞から構成されており、ストローマ細胞はリンパ球の分化・維持・応答を支持しています。IL-7 と IL-15 は近縁のサイトカインであり、さまざまなストローマ細胞が産生します。当研究分野では、IL-7 と IL-15 の産生細胞を蛍光タンパク質にて可視化したマウスを作製し、産生細胞とその局在を明らかにしました(図3)。

さらに、IL-7 と IL-15 それぞれの細胞特異的のノックアウトマウスを用いて、それぞれの器官の各ストローマ細胞が産生するサイトカインがどのような機能を持つのかを解析しています。これまでに、胸腺上皮細胞が産生する IL-7 が胸腺内T細胞分化に重要であること、肝細胞が産生する IL-7 が肝臓内の NKT 細胞と T細胞の維持に重要な働きをしていることを示しました。現在、骨髄において NK 細胞や自然リンパ球の分化を支えるストローマ細胞の解析を進めています。このように局所における機能を解析することで、サイトカインを産生する微小環境の実態を明らかにします。

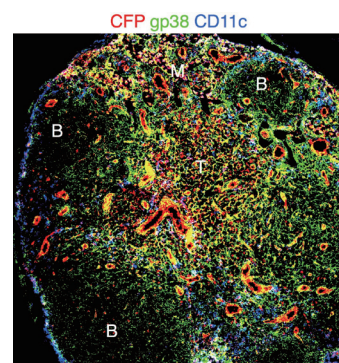


図3 IL-15-CFP マウスのリンパ節における IL-15 産生細胞 CFP (IL-15), GP38 (ストローマ細胞), CD11C (樹状細胞), B (B細胞領域), T (T細胞領域), M (髄質)。

主要論文

- Shimba A, et al. Glucocorticoids drive diurnal oscillations in T cell distribution and responses by inducing interleukin-7 receptor and CXCR4. *Immunity*, **48**, 286-298, 2018.
- Gomes AC, et al. Hematopoietic stem cell niches produce lineage-instructive signals to control multipotent progenitor differentiation. *Immunity*, **45**, 1219-1231, 2016.
- Abe A, et al. An enhancer of the IL-7 receptor α -chain locus controls IL-7 receptor expression and maintenance of peripheral T cells. *J Immunol*, **195**, 3129-3138, 2015.
- Wagatsuma K, et al. STAT5 orchestrates local epigenetic changes for chromatin accessibility and rearrangements by direct binding to the TCR γ locus. *J Immunol*, **195**, 1804-1814, 2015.