

自己免疫疾患に関わる T 細胞の制御分子を同定

～免疫細胞の病原性獲得のしくみ～

キーワード：免疫学、サイトカイン、自己免疫、獲得免疫、Th17 細胞

【研究成果のポイント】

- ◆ 遺伝子発現の制御分子である Satb1 が、自己免疫疾患を引き起こすヘルパーT 細胞の自分の体を攻撃する機能を制御する仕組みを明らかにした。
- ◆ Satb1 は T 細胞の分化に重要であることは分かっていたが、生体内でサイトカインを産生するヘルパーT 細胞での Satb1 の役割についてはこれまで不明であった。
- ◆ 今回明らかになった分子メカニズムを標的とすることで、自己免疫性ヘルパーT 細胞に関わる自己免疫疾患の新しい免疫学的な治療法開発に結びつく。

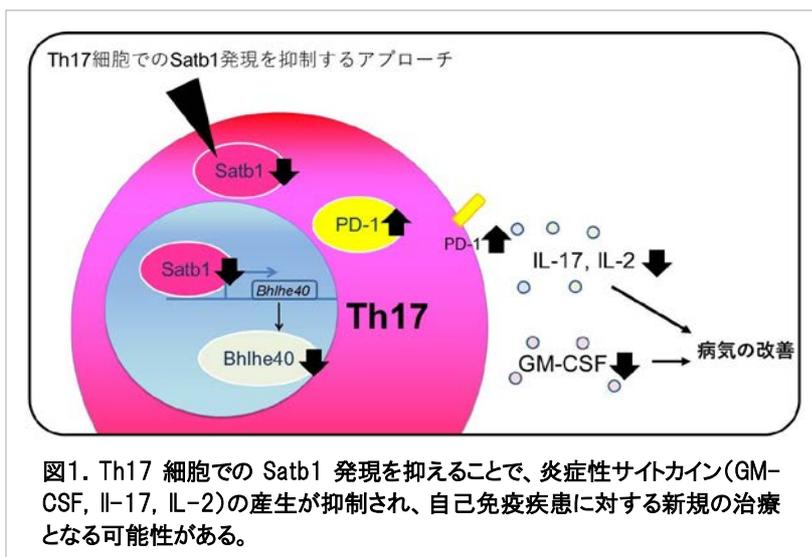
❖ 概要

大阪大学の安田圭子 医員(医学部附属病院、医学系研究科 腎臓内科学)、坂口志文 特任教授(免疫学フロンティア研究センター)および京都大学の廣田圭司 准教授(ウイルス・再生医科学研究所 兼 大阪大学招へい准教授)らの研究グループは、**遺伝子発現の制御分子である Satb1^{*1}**に着目し、IL-17 サイトカインを産生するヘルパーT 細胞(Th17 細胞)が病気を引き起こす仕組みを、**ヒトの自己免疫疾患である多発性硬化症のマウスモデルを用いて明らかにしました。**

これまで、Th17 細胞が病気を引き起こす機能を獲得するために、IL-17 を産生するようになった後にどのような仕組みが働くのか分かっていませんでした。坂口特任教授らのグループは、T 細胞の分化において色々な遺伝子の発現に作用する転写因子 Satb1 に着目し解析を行った結果、Th17 細胞での Satb1 の欠損は、多発性硬化症マウスモデルにおいて、病気の発症に必須のサイトカインである GM-CSF^{*2}の産生を抑え、さらに免疫チェックポイント分子^{*3}の一つである PD-1 の発現を上昇させることで病気を軽減させる(図1)ことが分かりました。今後、Th17 細胞での Satb1 の発現を抑えることを治療の標的とすることで、多発性硬化症のような自己免疫疾患に対する新しい治療法の開発に結び付くことが期待されます。

❖ 研究の背景

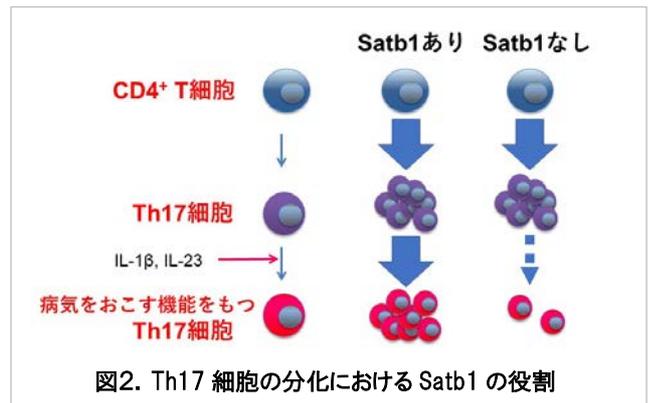
サイトカインの一種である IL-17 を産生するヘルパーT 細胞(Th17 細胞)には、1) 体の正常な機能を保つ(腸管での生体恒常性の維持、真菌感染に対する防御)、2) 自己免疫疾患(多発性硬化症、乾癬、関節リウマチ等)において自分の体を攻撃して病気を起こす、といった両方の働きがあります。Th17 細胞が病気を引き起こす機能(病原性)を獲得するには、IL-17 を産生するようになった後に、さらに IL-1 β や IL-23 といった炎症性のサイトカインの暴露を受け



ることが重要であることが、これまでに知られています(図2)。しかしながら、生体内で IL-17 を産生するようになった細胞を生きた状態で回収して性質を調べるのが困難であったため、病原性 Th17 細胞を制御する詳細な仕組みについては明らかになっていませんでした。

これまでに、廣田准教授らの研究グループは、IL-17 を産生したことがある細胞を蛍光色素で標識するリポーターマウスの作製に成功し、研究を進めていました。

今回、坂口教授らの研究グループは、T 細胞の分化において色々な遺伝子の発現に作用する転写因子 Satb1 に着目し、Th17 細胞が IL-17 産生後、どのように病原性を獲得するかを調べました。



❖ 本研究の成果

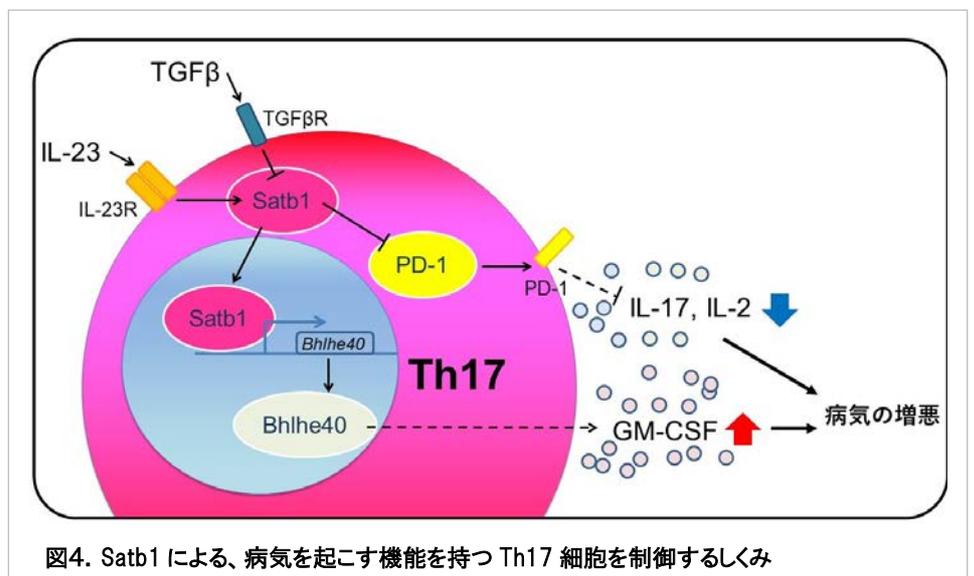
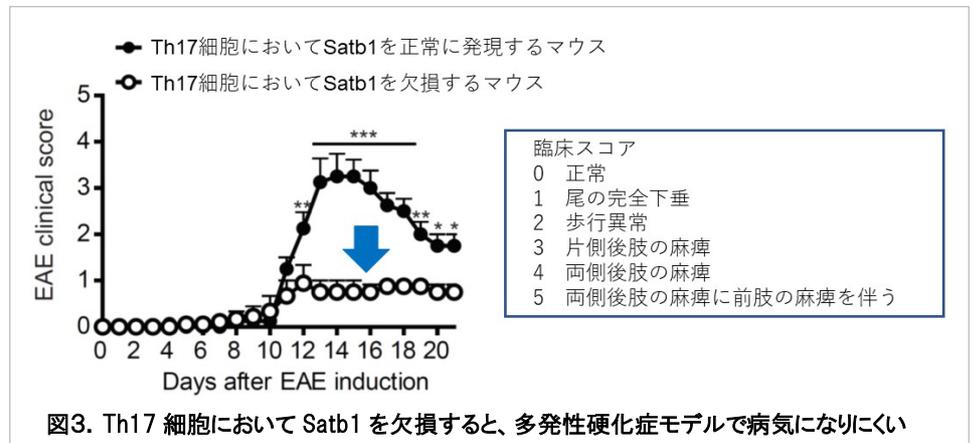
研究グループは、IL-17 産生リポーターマウスを用いて、IL-17 を産生後に Satb1 の発現を欠損させ、同時にそれらの細胞を蛍光色素で標識するマウスを作製することで、Satb1 を欠損する Th17 細胞をマウス生体から(細胞が)生きた状態で回収することに成功しました。

まず、サイトカインを産生する前段階の T 細胞である、CD4⁺T 細胞から IL-17 の産生能を獲得する(Th17 細胞に分化する)過程では Satb1 の有無による影響は見られず(図2)、腸管に存在する病気を起こさないタイプの Th17 細胞では Satb1 がなくても機能に影響しないことが分かりました。

次に、Th17 細胞において Satb1 を欠損するマウスは、多発性硬化症マウスモデル(EAE: 実験的自己免疫性脳脊髄炎)で、病気になるににくいことを見出しました(図3)。

そのマウスの脳脊髄や炎症を起こしているリンパ節に含まれる Th17 細胞について、サイトカインの産生能やタンパク質発現、遺伝子発現を解析したところ、Th17 細胞での Satb1 の欠損は、EAE モデルにおいて、病気の発症に必須のサイトカインである GM-CSF の産生を抑え、さらに免疫チェックポイント分子の一つである PD-1 の発現を上昇させることで病気を軽減させることが新たに分かりました(図4)。

さらに、Satb1 の発現を制御するサイトカインの種類を調べた結果、Th17 細胞が IL-23 に暴露されると Satb1 の発



現が亢進し、逆に TGF- β では Satb1 の発現は抑えられることが明らかになり、Th17 細胞での Satb1 の発現は細胞をとりまく環境中に存在するサイトカインの影響を受けて変化し、さらにその結果として Th17 細胞が病気を引き起こすかどうかを決定することが分かりました。

Satb1 が Th17 細胞の機能を制御する下流の仕組みについて、さらに詳細に解析を行なった結果、Bhlhe40 という転写因子の発現を調節する遺伝子領域に Satb1 が転写因子として直接作用して、Bhlhe40 の発現を亢進させること、さらに Bhlhe40 の作用によって、EAE において病気を起こすサイトカインとして知られる GM-CSF の産生を増加させることが明らかとなりました。 加えて、別の経路として、EAE の脳脊髄に浸潤している Th17 細胞において、Satb1 の欠損は免疫チェックポイント分子の一つである PD-1 の発現を亢進する方向に働き、IL-17 や IL-2 といったサイトカインの産生を抑制し、結果として EAE の病勢を抑えることが分かりました。

❖ 用語説明

※1 Satb1 (サットビーワン、special AT-rich sequence-binding protein-1)

Terumi Kohwi-Shigematsu 教授らのグループにより 1994 年に最初に同定された。核内に存在するタンパク質であり、転写因子として他の遺伝子の発現を調節する働きをもつことが分かっているが、その際に一挙に多くの遺伝子の発現を調節できることが既に明らかになっている。T 細胞の分化において、どの種類の T 細胞になるかを決定する遺伝子を直接的に調節することが分かっており、制御性 T 細胞が正常に分化するためには Satb1 が必須であることを報告した坂口志文特任教授(常勤)らの研究グループを含め、複数のグループからそれぞれの種類の T 細胞での重要性が報告されている。

※2 GM-CSF (Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor: 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)

骨髄の多能性造血幹細胞に働き、白血球の分化を促すサイトカインの一種。造血性のサイトカインとしての働き以外に、自己免疫疾患の発症および増悪に関わるサイトカインであることが明らかになってきている。

※3 免疫チェックポイント分子

T 細胞が働く際には、抗原提示細胞に対して抗原特異的なナイーブ T 細胞が結合するだけでなく、さらに補助刺激分子を介した補助シグナルがないと、サイトカインを産生し、ヘルパー T 細胞としての働きを示さない仕組みになっている。抑制性補助刺激受容体の中には、PD-1 や CTLA-4 といった、ヘルパー T 細胞としての働きを抑制する方向に働く免疫チェックポイント分子が含まれている。例えば、がん細胞の一部では、この PD-1 の発現を上昇させることで、T 細胞からの排除を免れているものがあり、この仕組みを解除する免疫チェックポイント阻害剤はがんに対する新規の治療法として開発され、既に臨床応用されている。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究の結果から、Th17 細胞での Satb1 の発現を抑えることを治療の標的とすることで、多発性硬化症のような 自己免疫疾患に対する新しい治療法の開発に結び付くことが期待されます。

❖ 特記事項

【掲載誌】 *Nature Communications* (2019 年 2 月 1 日オンライン掲載)

【タイトル】“Satb1 regulates the effector program of encephalitogenic tissue Th17 cells in chronic inflammation”

【著者名】 Keiko Yasuda, Yohko Kitagawa, Ryoji Kawakami, Yoshitaka Isaka, Hitomi Watanabe, Gen Kondoh, Terumi Kohwi-Shigematsu, Shimon Sakaguchi* & Keiji Hirota*. (*責任著者)