

# 要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	鈴 木 麻 友
主 論 文 題 名				
Spred1, a Suppressor of the Ras-ERK Pathway, Negatively Regulates Expansion and Function of Group 2 Innate Lymphoid Cells (Ras-ERK経路抑制因子Spred1による2型自然リンパ球制御機構)				
( 内 容 の 要 旨 )				
<p>本研究では、細胞内シグナル伝達経路の一つであるERKシグナル経路およびその特異的抑制因子Spred1が2型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cell: ILC2) によるアレルギー性喘息の制御に重要であることを明らかにした。</p> <p>慢性の気道炎症である喘息の病態には2型ヘルパーT (type 2 helper T: Th2) 細胞型サイトカインの働きが重要であることが知られている。ところがSpred1欠損マウスでは、喘息モデルにおいて肺の炎症の増悪と肺中のTh2細胞型サイトカインの増加が見られるものの、Th2細胞の分化やサイトカイン産生には影響がないことが報告されていた。そこで本研究では、Th2細胞型サイトカインを大量に産生し、喘息発症への関与が報告されている新規免疫細胞ILC2とSpred1およびERK経路との関係に着目した。</p> <p>まず、Spred1がアレルギー性喘息およびILC2応答に関与するか調べるため、Spred1欠損マウスに対して植物プロテアーゼであるパパインによって誘導される気道炎症モデルを試験した。その結果、野生型マウスと比較してSpred1欠損マウスでは気道炎症の増悪が確認された。またこのとき、肺中のILC2はSpred1欠損マウスにおいて顕著に増加しており、Spred1はILC2の機能を制御することで気道炎症に関与していることが示唆された。</p> <p>つづいて、ILC2応答に必須のインターロイキン33 (interleukin-33: IL-33) とSpred1との関係を調べるため、単離したILC2におけるERKの活性化とSpred1の発現量をIL-33の有無で比較した。その結果、IL-33刺激によりERKが活性化し、さらにSpred1が発現上昇することが明らかとなった。このことからSpred1はIL-33により活性化するERK経路のネガティブフィードバック制御因子として働き、ILC2の暴走を防ぐことが示唆された。</p> <p>さらにSpred1は、ILC2の増殖、生存、およびサイトカイン産生能を全て負に制御していることを確認した。ILC2の増殖、生存、サイトカイン産生には転写因子GATA3が重要であることが知られているため、次にSpred1がGATA3に与える影響を調べた。その結果GATA3のmRNA量には差が見られない一方、そのタンパク量はSpred1欠損ILC2において顕著に高く、Spred1がGATA3の安定性に関与していることが強く示唆された。</p> <p>本研究によりERK経路およびSpred1によるILC2の制御機構が明らかとなり、ERK経路が喘息やその他ILC2が関与する疾患の治療標的となりうる可能性を示すことができた。</p>				