

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	石 垣 星
主 論 文 題 名 Expansion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor producing CD4+ T cells in an animal model with enhanced interleukin-1 signal (インターロイキン-1シグナル増強動物モデルにおける顆粒球マクロファージコロニー刺激因子産生CD4+T細胞の増殖に関する研究)				
(内 容 の 要 旨) インターロイキン-1 (interleukin 1: IL-1) は、炎症性疾患の病態において重要な役割を果たす向炎症性サイトカインである。生体内ではIL-1を競合的に阻害するIL-1受容体拮抗分子 (interleukin 1 receptor antagonist: IL-1Ra) が、IL-1シグナルの強度を調節している。IL-1Raの標的遺伝子破壊 (IL-1Ra knockout: IL-1Ra KO) マウスは、大動脈炎、関節炎、皮膚炎を自然発症する疾患モデル動物である。IL-1Ra KOマウスからヌードマウスにT細胞全分画を移入すると、大動脈炎や関節炎が誘発されるが、炎症に参与するT細胞亜分画は明らかとなっていない。 本研究では、まずIL-1Ra KOマウスにおけるT細胞亜分画の網羅的な探索を行った。IL-1Ra KOマウスの脾臓およびリンパ節では、CD4+T細胞中のPD-1+CD44+CD62L-CD4+T細胞の割合が、野生型マウスと比較して有意に上昇しており、二次リンパ組織における活性化したEffector Memory CD4+ T細胞の増殖を確認した。同分画は多彩なサイトカイン産生能を有しており、その詳細な特徴を明らかにするため、セルソーターを用いて細胞を分取し、RNAシーケンスによる網羅的遺伝子解析を行った。その結果、IL-1Ra KOマウスでは野生型と比較して、basic helix-loop-helix family member e40 (Bhlhe40) および顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte macrophage-colony-stimulating factor: GM-CSF) の遺伝子発現亢進を見出した。Gene Set Enrichment Analysis解析では、向炎症性サイトカインやT細胞受容体下流のシグナル伝達経路に関連する遺伝子群の発現が有意に亢進していた。Bhlhe40は、GM-CSFの転写を制御する鍵因子で、CD4+T細胞特異的Bhlhe40欠損マウスのRNAシーケンス公開データの解析を行ったところ、野生型と比較してGM-CSFの遺伝子発現が低下していた。さらに、IL-1Ra KOマウスのEffector Memory CD4+ T細胞を活性化するとGM-CSF産生が野生型よりも有意に増加した。免疫組織化学染色では、大動脈および関節の炎症部位にGM-CSF+CD4+T細胞の浸潤を認めていた。 本研究では、遺伝子組み換え動物モデルを用いてIL-1シグナル増強下でGM-CSF産生CD4+T細胞が二次リンパ組織で増殖し、炎症組織に浸潤していることを免疫学的、組織学的に実証した。IL-1シグナルの増強によって駆動されるGM-CSF産生CD4+T細胞がヒトの炎症病理に参与している可能性を示した。				