

論 文 内 容 要 旨

題目 Notch Balances Th17 and Induced Regulatory T Cell Functions in Dendritic Cells by Regulating *Aldh1a2* Expression

(Notch タンパクは *Aldh1a2* 遺伝子の発現を調整することで、樹状細胞の Th17 細胞誘導と誘導性制御性 T 細胞誘導の平衡を保っている)

著者 Taskia Sultana Zaman, Hideki Arimochi, Satoshi Maruyama, Chieko Ishifune
Shin-ichi Tsukumo, Akiko Kitamura, Koji Yasutomo
平成 29 年発行 The Journal of Immunology に掲載予定

内容要旨

樹状細胞 (DCs) は T 細胞に抗原を提示する主要な細胞集団であり、獲得免疫応答に重要な役割を果たしている。DCs や T 細胞の細胞表面で発現している共刺激分子、およびこれらの細胞が産生するサイトカインが相互作用することで、T 細胞の活性化の強さや、機能分化の方向性が決定されているが、その機序には未解明の部分も多い。Notch シグナル伝達系は、Notch リガンドによる刺激を受けた Notch 受容体の細胞内領域が核内に移行して Rbpj タンパクと結合することで転写調節因子として働き、標的遺伝子の発現を調節する。申請者の所属グループはこれまでに Notch シグナルが CD4 陽性 T 細胞や CD8 陽性 T 細胞の機能獲得や、メモリー T 細胞の生存に重要な役割を果たすことを明らかにしている。しかし、Notch シグナルが樹状細胞の機能にどのような機序で影響を与えるのかは明らかにはなっていなかった。

DCs における Notch シグナルの役割を明らかにするために、*Rbpj* 遺伝子欠損マウスの DCs を抗原刺激した CD4 陽性 T 細胞と共培養したところ、コントロールマウスの DCs と比較して、IL-17A 産生性の Th17 細胞へ分化させる能力が増加していたが、TGF- β 添加による誘導性制御性 T 細胞 (iTreg) への分化能力は著しく低下していた。その分子機構を知るために、*Rbpj* 遺伝子欠損および野生型 DCs の遺伝子発現パターンについてマイクロアレイ解析を行ったところ、*Rbpj* 遺伝子欠損マウス由来の樹状細胞では *Aldh1a* 遺伝子の発現が低下していることが明らかになった。*Aldh1a* は、CD4 陽性 T 細胞を iTreg へ分化を誘導すると同時に、Th17 細胞への分化を阻害するレチノイン酸の合成に関わる酵素である。Notch シグナルが *Aldh1a* 遺伝子発現を直接制御していることが、クロマ

チン免疫沈降法により明らかになったことから、DCs における Notch とレチノイン酸産生の役割についてマウス個体レベルで解析を行った。まず、*Rbpj* 遺伝子欠損 DCs に *Aldh1a* 遺伝子を過剰発現させると Th17 細胞への分化誘導能力が低下することを見出した。ナイーブ CD4 陽性 T 細胞を *Rag1* 遺伝子欠損マウスに移入すると腸炎を誘発することができる。そこで、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞を *Rag1* 遺伝子および *Rbpj* 遺伝子の双方を欠損したマウスに移入したところ、*Rag1* 遺伝子単独欠損マウスに移入した場合と比較して、Th17 細胞の増加と iTreg の減少が観察され、腸炎が重症化した。この腸炎の重症化は iTreg をナイーブ CD4 陽性 T 細胞と共に移入することで抑制された。さらに *Aldh1a* 遺伝子を過剰発現させた *Rbpj* 遺伝子欠損 DCs をナイーブ CD4 陽性 T 細胞と共に、*Rag1* および *Rbpj* の両遺伝子欠損マウスに移入したところ、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞を単独で移入したマウスと比較して iTreg の増加が見られ、腸炎の重症度も低下した。以上の結果より、DCs の Notch シグナルは、*Aldh1a* 遺伝子発現を直接制御することで Th17 誘導と iTreg 誘導のバランスを制御していることが明らかになった。本研究の成果から、DCs の Notch シグナルを活性化させることが、Th17 細胞の活性化が関与する自己免疫疾患の治療戦略として有効であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1344 号	氏名	Taskia Sultana Zaman
審査委員	主査 松本 満 副査 西岡 安彦 副査 常山 幸一		

題目 Notch Balances Th17 and Induced Regulatory T cell Functions in Dendritic Cells by Regulating *Aldh1a2* Expression

(Notch タンパクは *Aldh1a2* 遺伝子の発現を調整することで、樹状細胞の Th17 細胞誘導と誘導性制御性 T 細胞誘導の平衡を保っている)

著者 Taskia Sultana Zaman, Hideki Arimochi, Satoshi Maruyama, Chieko Ishifune, Shin-ichi Tsukumo, Akiko Kitamura, Koji Yasutomo
 平成 29 年発行 The Journal of Immunology に掲載予定
 (主任教授 安友 康二)

要旨 Notch シグナルは細胞分化や生存に関わる情報伝達経路として、多様な細胞で機能していることが知られている。免疫系における Notch シグナルの役割としては、Notch は T 細胞分化やメモリー CD4 陽性 T 細胞の生存に必須の役割を持っていることが明らかになっている。一方、T 細胞に抗原を提示する樹状細胞機能における Notch シグナルの役割の詳細は不明であった。以上から、申請者らは Notch シグナルが樹状細胞機能にどのように関与し、T 細胞機能を調節しているかについて検討した。本研究では、Notch シグナル伝達に必須の転写調節因子である *Rbpj* 遺伝子が樹状細胞で選択的に欠損するマウス(*Rbpj* 欠損マウス)を用いた。得られた結果は以下の通りである。

1. *Rbpj* 欠損マウスの樹状細胞では、レチノイン酸合成に関わる

Aldh1a2 遺伝子の発現が低下し、CD4 陽性 T 細胞を Th17 に誘導する能力が亢進していた。

2. クロマチン免疫沈降法により、*Rbpj* は *Aldh1a2* 遺伝子に結合していることが示された。
3. *Rbpj* 欠損マウスの樹状細胞に *Aldh1a2* 遺伝子を過剰発現させると、Th17 分化誘導能が抑制された。
4. ナイーブ CD4 陽性 T 細胞を *Rag1* 遺伝子欠損マウスに移入したときに誘発される炎症性腸炎は、*Rag1* 遺伝子とともに *Rbpj* 遺伝子が樹状細胞で欠損しているマウスをレシピエントに用いた場合に重症になり、誘導性制御性 T 細胞数が減少していた。
5. Notch リガンドで刺激された樹状細胞あるいは *Aldh1a2* 遺伝子を過剰発現した樹状細胞は、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞移入により誘導される炎症性腸炎の抑制効果が高かった。

以上の結果より、樹状細胞の Notch シグナルがレチノイン酸の合成を制御することで Th17 細胞誘導と誘導性制御性 T 細胞誘導の平衡を保っていることが明らかになった。本研究は、樹状細胞における Notch シグナルの活性化が自己免疫疾患に対する新規の治療戦略になる可能性を示しており、その学術的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。