

免疫学・微生物ハイライト

No. 1

転写因子 BATF による免疫細胞分化の調節機序 Regulatory mechanisms of immune cell differentiation by transcription factor BATF

免疫学講座：水口純一郎

Department of Immunology : Junichiro MIZUGUCHI

今月から免疫・微生物ハイライトと題して、最近のトピックスをお届けします。お茶でも飲みながら、気軽にお楽しみ下さい。

免疫細胞の分化は転写因子による厳密な支配を受けている。AP-1 (activator protein-1) ファミリーに属する転写因子 BATF (basic leucine transcription factor, ATF-like) 及び BATF3 は AP-1 機能を抑制する因子と見なされていたが、近年の研究により免疫細胞系列の分化を調節していることが明らかとなったので紹介したい (図 1)。

BATF 欠損 (BATF^{-/-}) マウスでは IgM から IgG へのクラススイッチが阻害されており、クラススイッチがおこる胚中心の B 細胞及び B 細胞をヘルプする CD4 陽性 T (CD4⁺) T 細胞亜集団 Tfh (follicular helper T cells) が減少していた。また、BATF は B 細胞における AID (activation-induced cytidine deaminase) mRNA 発現調節を介してクラススイッチ組み換え及び転写因子 c-Maf/Bcl-6 mRNA 発現を介して Tfh 機能をコントロールしていることが示された¹⁾。つまり、BATF は T 細胞及び B 細胞レベル

でクラススイッチ組み換えを調節している。

一方、HIV のような慢性ウイルス感染症では、T 細胞による IL-2 産生や T 細胞増殖が低下していることが知られている。活動性 HIV 由来 CD8⁺ T 細胞では非活動性に比べて BATF 発現が亢進していた²⁾。BATF は PD-1 シグナル伝達分子群の一つであり、CD8⁺ T 細胞を PDL-1 (PD ligand-1) 及び anti-CD3/anti-CD28 抗体で刺激すると、BATF 発現が誘導された。そこで、T 細胞に BATF を高発現させたところ、anti-CD3/anti-CD28 抗体によって誘導される IL-2 産生が低下し、BATF レベルと IL-2 産生は逆相関を示した。さらに、BATF レベルを低下させると HIV 特異的な CD8⁺ T 細胞増殖が回復したことから、BATF 発現を制御することによって、HIV などの慢性ウイルス感染症をコントロールすることが可能になると期待できる。

これらの機能に加えて、BATF は Th17 (IL-17-producing helper T cells)³⁾、BATF3 は樹状細胞亜集団の分化をコントロールしていることが報告されている⁴⁾。今後、転写調節やタンパク質相互作用などを介した BATF の細胞系列決定機序に興味を持たれる。

文 献

- 1) Ise W, Kohyama M, Schraml BU, Zhang T, Schwer B, Basu U, Alt FW, Tang J, Oltz EM, Murphy TL, Murphy KM: The transcription factor BATF controls the global regulators of class-switch recombination in both B cells and T cells. *Nat Immunol* 12: 536-543, 2011
- 2) Quigley M, Pereyra F, Nilsson B, Porichis F, Fonseca C, Eichbaum Q, Julg B, Jesneck JL, Brosnahan K, Imam S, Russell K, Toth I, Piechocka-Trocha A, Dolfi D, Angelosanto J, Crawford A, Shin H, Kwon DS, Zupkosky J, Francisco L, Freeman GJ, Wherry EJ, Kaufmann DE, Walker BD, Ebert B, Haining WN: Transcriptional analysis of HIV-specific CD8⁺ T cells shows that PD-1 inhibits T cell function by upregulating BATF. *Nat Med* 16: 1147-1151, 2010

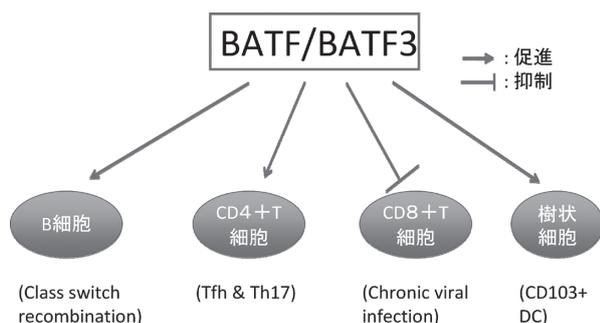


図 1 免疫細胞に対する BATF の影響

- 3) Schraml BU, Hildner K, Ise W, Lee WL, Smith WA, Solomon B, Sahota G, Sim J, Mukasa R, Cemerski S, Hatton RD, Stormo GD, Weaver CT, Russell JH, Murphy TL, Murphy KM : The AP-1 transcription factor Batf controls T (H) 17 differentiation. *Nature* 460 : 405-409, 2009
- 4) Edelson BT, Kc W, Juang R, Kohyama M, Benoit

LA, Klekotka PA, Moon C, Albring JC, Ise W, Michael DG, Bhattacharya D, Stappenbeck TS, Holtzman MJ, Sung SS, Murphy TL, Hildner K, Murphy KM : Peripheral CD103+ dendritic cells form a unified subset developmentally related to CD8alpha+ conventional dendritic cells. *J Exp Med* 207 : 823-836, 2010

No. 2

NEJM に発表された感染対策の失敗例と成功例
Successful and failure procedures for prevention of infection reported in NEJM

微生物学講座・感染制御部：松本 哲哉
 Department of Microbiology・Infection Control & Prevention Department : Tetsuya MATSUMOTO

MRSA を始めとする耐性菌は医療現場で大きな問題となっており、感染対策の重要性は言うまでもない。ただし何が具体的に有効な対策なのかについては、明確になっていない点もあり、今回、*New England Journal of Medicine* に続けて掲載された2つの論文は感染対策の失敗例と成功例として多くの関心を集めている。

Huskins らの検討では米国の医療施設を対象とし、入院時の MRSA の保菌の有無を確認し、保菌患者

を扱うスタッフには細かく実施内容を指示するなどの介入を行って感染対策を実施した。一方、Jain らも同様に米国の医療施設で入院時の保菌調査を行い、保菌者には接触感染予防策を行った。その結果、Huskins らは MRSA の分離率を下げることはできなかったが、Jain らは有意に MRSA の分離患者を減少させることができた。

いずれの検討もほぼ同じような対応を行っていたにもかかわらず、なぜこのような全く逆の結果が生じたのか？ その答えは論文を深く読み進めていくうちにわかってくるが、Huskins らは細かく遵守事項を決めて介入を行ったのに対して、Jain らが特に力を注いだのはスタッフの意識改革であり、“感染対策は患者と接するスタッフ全員の責任である”ことを強調し、スタッフ1人1人に感染対策への心構えを訴えた(図)。

この対照的な2つの論文が意味するものは、やはり感染対策において重要なのはスタッフの意識であり、それなくしてルールや仕組み作りに凝ったとしても成果を挙げるのは難しい、ということであろう。教訓に富む対称的な2つの論文として、皆様にご一読することをお勧めしたい。

文 献

- 1) Huskins WC, et al : Intervention to Reduce Transmission of Resistant Bacteria in Intensive Care. *N Engl J Med* 364 : 1407-1418, 2011
- 2) Jain R, et al : Veterans Affairs Initiative to Prevent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *N Engl J Med* 364 : 1419-1430, 2011

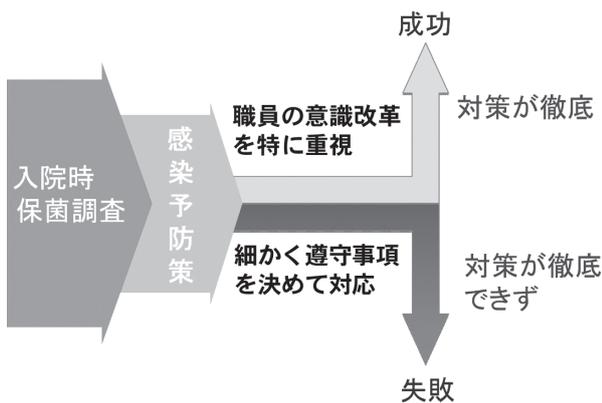


図 感染対策の成否を分けた原因