

論文内容要約

論文題目： The redox function of apurinic/aprimidinic endonuclease1/redox factor-1 (Ape1/Ref-1) modulates helper T cell response through modifications of antigen presenting cells.

Ape1/Ref-1 のレドックス制御機能は抗原提示細胞を介してヘルパー T 細胞の反応を調節する

責任講座： 免疫学 講座
氏名： Akhter Nasrin

【要約】

『背景』 Apurinic/aprimidinic endonuclease1/redox factor-1 (Ape1/Ref-1)は DNA 修復機能やレドックス依存性あるいは非依存性の転写因子制御機能を持つ多機能蛋白である。免疫系では、イムグロブリンクラススイッチや CD40 を介する B 細胞活性化に重要な分子である。しかし、ヘルパー T 細胞の活性化や分化における役割は不明である。

『方法と結果』本研究では、Ape1/Ref-1 のレドックス阻害薬 E3330 および Ape1/Ref-1 ノックダウン細胞を使って Ape1/Ref-1 のヘルパー T 細胞の免疫応答における役割を解析した。

卵白アルブミン (OVA) 蛋白に得意的な T 細胞受容体遺伝子を持つ OT-II マウス由来のヘルパー T 細胞 (OT-II 細胞) を OVA 存在下に抗原提示細胞 (APC) により刺激した。E3330 存在下に実験を行ったところ、OT-II 細胞からのインターフェロン γ (IFN- γ) 産生が亢進した。E3330 の IFN- γ 産生亢進作用は、APC 非存在下に抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体で T 細胞を活性化した際には認められず、一方、APC のみを E3330 で前処理した場合、OT-II 細胞からの IFN- γ 産生亢進が認められた。これらの結果は、Ape1/Ref-1 の抑制が APC の Th1 分化誘導機能を亢進させていることを示唆する。そこで、E3330 による APC の機能変化を調べてみた。その結果、Toll 様受容体 (TLR) リガンド依存性の MHC クラス II や CD80、CD86 の発現には変化がなかった。また、IL-12 や IFN- γ の培養上清中への分泌も増加せず、逆に減少する傾向にあった。しかし、E3330 は IL-12 の p35 と p40 それぞれをコードする遺伝子 (*Il12a* と *Il12b*) の TLR リガンド依存性の転写活性化を促進していた。IL-12 遺伝子は p38 MAPK シグナルにより正に調節されることが知られているが、E3330 は p38 MAPK の活性化を増強することも確認された。Ape1/Ref-1 抑制により、IL-12 遺伝子活性化が促進しているにも関わらず、細胞外への分泌が減少することから、IL-12 の APC 表面への発現量を調べたところ、E3330 により有意に増加することがわかった。これらの結果は、Ape1/Ref-1 のノックダウン APC を用いた実験でも確認された。

『考察』 IL-12 が膜結合型として存在すること、膜結合型の IL-12 も機能的であることは既に報告されているが、Ape1/Ref-1 がどのような機序で膜結合型の IL-12 を増加させたのかは今後の検討課題である。

『結論』 Ape1/Ref-1 レドックス制御能の抑制は、APC 内において IL-12 の転写活性化と細胞表面への発現量増加を介して、Th1 応答を促進する可能性を初めて示した。