

クロマチン制御因子 TRIM28 による T 細胞性自己免疫疾患の制御機構

竹馬俊介

慶應義塾大学 医学部

【研究の背景】

生命を脅かし、QOL を著しく下げる自己免疫疾患の多くは T リンパ球 (T 細胞) の調節不全によって起こる。私は、CTLA-4、PD-1 と呼ばれる、2 つの抑制性レセプターによる T 細胞の制御機構を研究してきた。CTLA-4 および PD-1 の機能不全は自己免疫疾患を起こすことが知られている。これらのレセプターは、T 細胞表面からのシグナルにより、サイトカインである IL-2 の産生調節を行い、これによって自己反応性 T 細胞の動態を初期に抑制する¹⁾。IL-2 は、自己免疫を抑制する制御性 T 細胞にも必須で、その遺伝的多型は、自己免疫の大きなリスク要因であることが疫学研究より示されている。私は、IL-2 産生を制御する核内因子をスクリーニングし、核内因子である TRIM28 分子に注目した。TRIM28 は、ヒストンのメチル化を介してクロマチン制御を行い、初期発生などに必須であることがわかつっていたが、免疫系での機能は不明であった。そこで、これを T 細胞で特異的に欠損したマウス (conditional knockout: CKO) を作成し、CKO マウスが生後、多臓器に T 細胞浸潤を伴う炎症性病変を起こし、早期に死亡することを明らかにした²⁾。

CKO マウスでは、多くの自己免疫疾患に深く関わるとされる IL-17 産生性ヘルパー T 紆 (Th17) の集積が見られ、これらは自己細胞と反応して IL-17 を放出するため、その結果として炎症性の疾患を起こすと考えている²⁾。CKO の自己免疫疾患を、単一の自己抗原で解析することができれば TRIM28 欠損で起こる自己反応性 Th17 の体内での分化、活性化の成立過程を詳細に解析することができると考え、本研究提案に至った。

【目的】

本研究では、自己抗原特異的な T 細胞を持つ遺伝子改変マウスに、TRIM28 欠損マウスを交配することにより、TRIM28 欠損が自己寛容を破綻させ、Th17 の分化、活性化を伴う自己免疫疾患を発症するかを検討、さらに、そのメカニズムを明らかにすることを目的とした。

【方 法】

DSG3-H1TCR Tg マウス³⁾は、皮膚抗原 (デスマグライン 3) 特異的に T 細胞が反応する遺伝子改変マウスで、体内においてはほぼすべての T 細胞が、自己の皮膚抗原を認識するにも関わらず、自己免疫性皮膚炎を起こさない。つまり、このマウスでは典型的な T 細胞の寛容状態が成立している。この DSG-H1 と TRIM28 CKO マウスを交配し、TRIM28 の欠損によって、自己寛容が破綻し、マウスが皮膚病変を自然発症するかを観察する。また、このモデルでは、in vitro で分化、活性化させた DSG3-H1 由来の Th17 細胞を健常マウスに移入することで発症させることができる⁴⁾。活性化段階の T 細胞で、TRIM28 をノックダウンし、移入することで自己免疫病変が悪化するかを検証する。次に、移入した T 細胞を免疫学的なマーカーを利用して追跡することにより、自己反応性 Th17 細胞の生体内での増殖、臓器分布、自己組織攻撃のエフェクター機構および運命を追跡する。

【結 果】

DSG3-H1 Tg マウスに CKO マウスを交配したところ、当初予想していた皮膚炎の自然発症は認められていない。つまり TRIM28 の欠損によって起こる Th17 分化だけでは、このマウスに起こっている自己免疫寛容状態は破れなかつた可能性がある。そこで、そもそも DSG3-H1 マウスに成立している自己寛容の本質を見極めるべく、このマウスにさまざまな免疫学的処置を施した。結果、軽度の放射線照射や低容量の抗がん剤の投与により寛容が破れ、非常に強い皮膚炎が起こることを見出した。この際に皮膚浸潤した免疫細胞は、予想に反して IL-17 を産生する CD4 陽性ヘルパーT 細胞は少なく、DSG3-H1TCR 陽性の CD4 陰性細胞であった。また、放射線照射した C57BL/6 マウスに、活性化させた DSG3-H1TCR 陽性ヘルパーT 細胞を移入する実験でも、皮膚炎を惹起することに成功した。この実験系を用いて、TRIM28 の機能を解析中である。

【考 察】

TRIM28 を T 細胞で欠損させると自己免疫を起こすが、今回単一の TCR に固定したマウスでは寛容の破綻は認められていない。これは、自己抗原に強く反応するクローニングであり、TRIM28 欠損下であっても抹消で deletion を受けている可能性がある。放射線刺激で起こった皮膚炎は、DSG3-H1TCR 陽性ではあるが CD4 陰性であったことから、普段は自己抗原に低親和性のクローニングが、放射線による一時的な白血球減少症などをきっかけに自己を攻撃し始めるという可能性がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

免疫寛容は、臨床的には移植、自己免疫、アレルギー、感染症といった多くの局面で重要である。本研究が進めば、「なぜ、免疫系は自己を攻撃しないか」という、免疫学の大きな疑問を解く一端になるだけでなく、自己抗原に対するメモリー細胞の抹消での維持機構を解明できる可能性がある。

【参考・引用文献】

- 1) Chikuma et al. PD-1-mediated suppression of IL-2 production induces CD8+ T cell anergy in vivo. *J. Immunol.* 182(11):6682-9, 2009.
- 2) Chikuma et al. TRIM28 prevents autoinflammatory T cell development in vivo. *Nat. Immunol.* 13(6):596-603, 2012.
- 3) Takahashi et al. Desmoglein 3-specific CD4+ T cells induce pemphigus vulgaris and interface dermatitis in mice. *J. Clin. Invest.* 121(9):3677-88, 2011.
- 4) Nishimoto et al. Th17 cells carrying TCR recognizing epidermal autoantigen induce psoriasis-like skin inflammation. *J. Immunol.* 191, 3065-72, 2013.