

エピジェネティクス制御因子を介した Type3 型の皮膚免疫異常

柴田 彩

東京大学大学院医学系研究科・医学部 皮膚科

【研究の背景】

胸腺における T 細胞の分化過程において、エピジェネティクス制御因子は転写因子と複合体を形成し、分化の運命を決定する遺伝子発現の制御を担う役割を有するが¹⁾、末梢組織、特に皮膚における T 細胞の役割については分かっていない。代表的な皮膚疾患である乾癬は Type3 型の皮膚免疫異常を伴い、IL-23 や IL-17 を標的とした阻害薬が実臨床において、広く使用されている²⁾。近年、乾癬患者の免疫細胞におけるヒストン修飾の程度などエピジェネティクスの変化が報告されている³⁾。一方、エピジェネティクスの変化を引き起こしている制御因子の種類やエピジェネティクス修飾の部位、また転写因子との相互作用など、そのメカニズムについては分かっていない。

【目 的】

皮膚において、Type3 型炎症を引き起こす T 細胞におけるエピジェネティクス制御因子の役割を解明し、治療標的としての意義を検討する。

【方 法】

皮膚において、Type3 型の皮膚炎症を誘導するためにイミキモドを 5 日間連日外用し、CD3 陽性の T 細胞を単離し、次世代シーケンサーを用いた遺伝子発現解析およびクロマチンアクセス性を解析する。また、エピジェネティクス制御因子が Type3 型炎症に関する遺伝子発現を制御する際に協調的に働く可能性のある転写因子につき検証し、これらの因子がゲノム上で集積する部位につき、検証する。イミキモド外用にて Type3 型炎症を誘導する系において、Type3 型炎症を引き起こす主たる細胞は $\gamma\delta$ T 細胞であることが報告されており、 $\gamma\delta$ T 細胞特異的にエピジェネティクス制御因子を欠失させたマウスを作成し、イミキモド外用による皮膚炎の誘導することにより、仮説を検証する。

【結 果】

Type3 型炎症誘導時にエピジェネティクス制御因子と協調的に作用する転写因子を共免疫沈降法にて同定した。同定された転写因子およびエピジェネティクス制御因子に対し、クロマチン免疫沈降法を行なった。CD3 陽性 T 細胞を CD3, CD28 抗体および、IL-1, IL-23 を含む刺激下で Type3 型に分化誘導し、これらの因子の集積部位につき、次世代シーケンサーを用いて、網羅的に解析した。その結果、両者がゲノム上で重なる部位に集積することを確認した。また、 $\gamma\delta$ T 細胞特異的にエピジェネティクス制御因子を欠失させたマウスは皮膚炎の減弱がみられ、Type3 型炎症に関する因子の発現低下が観察された。また、乾癬患者の皮膚に浸潤する T 細胞において、エピジェネティクス制御因子が発現していることを免疫蛍光染色にて確認した。

【考 察】

Type3 型の皮膚免疫異常において、転写因子が遺伝子発現制御を担っていることは知られているが、転写因子と協調的に作用する因子として新たにエピジェネティクス制御因子が関与する可能性を明らかにした。これらの結果はエピジェネティクス制御因子と転写因子の相互作用が乾癬など皮膚における Type3 型の皮膚炎の制御において重要であることを示唆する所見である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究ではエピジェネティクス制御因子と転写因子の相互作用による転写制御を明らかにした。一方、DNA 上における両者の集積部位から、転写因子を標的とする阻害薬、およびエピジェネティクス制御因子の機能を阻害する薬剤は皮膚炎の程度で評価される臨床効果に大きな違いはなくとも、制御する遺伝子などに違いがあることも明らかになった。近年、炎症性疾患における治療標的は多岐にわたり、患者の病態に応じた個別化医療が今後、期待される。本研究における結果は、炎症性疾患において、エピジェネティクスを標的とした治療の可能性に貢献するものであると考えられる。

【参考・引用文献】

- 1) Zhang, J., et al. (2011). "Harnessing of the nucleosome-remodeling-deacetylase complex controls lymphocyte development and prevents leukemogenesis." *Nat Immunol* 13(1): 86-94.
- 2) Boehncke, W. H. and M. P. Schon (2015). "Psoriasis." *Lancet* 386(9997): 983-994.
- 3) Zhang P, Su Y, Zhao M, Huang W, Lu Q. Abnormal histone modifications in PBMCs from patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol.* 2011;21(4):552-7.