

研究課題名 自己免疫疾患における共抑制性受容体を介した T 細胞制御機構の解明

1. 研究目的と成果内容

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome: SS) は唾液腺や涙腺などの外分泌腺を標的とする自己免疫疾患の一つである。SS 患者の病理組織像においては導管周囲に活性化した T 細胞を主体とするリンパ球の集簇が見られ、活性化した自己反応性 CD4⁺ T 細胞が炎症性サイトカインを産生することで病態を増悪させると考えられている。CD4⁺ T 細胞の活性化機構に関してはこれまでに多く研究されている一方で、抑制系に関しては不明な点が多い。

近年、T 細胞の活性化に対して抑制的に働く共抑制性受容体の機能障害、あるいは発現低下が自己免疫疾患に関与することが明らかとなってきた。所属研究室において、SS モデルマウスとコントロールマウスの脾臓から分離した CD4⁺ T 細胞のタンパク質発現について定量質量分析を行ったところ、Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) の細胞表面への移行に関与する分子の一つである Trat1 (T-cell receptor associated transmembrane adapter 1) の発現が病態の増悪に相関して減少していることが確認された。本研究では、Trat1 を起点とした CTLA-4 を介した SS における自己反応性 T 細胞の制御機構を明らかにすることを目的とした。

CTLA-4 の発現と Trat1 の関連を検討するため、Trat1 ノックアウトマウスの脾臓から CD4⁺ T 細胞を単離し、抗 CD3 抗体、抗 CD28 抗体刺激により T 細胞活性化を行い、T 細胞表面の CTLA-4 の発現について確認を行った。また、Trat1 の有無と SS 発症の関連を確認するため Trat1 ノックアウトマウスから単離した CD4⁺ T 細胞を Rag2 ノックアウトマウスに移植し、病理組織学的に検討した。

その結果、CTLA-4 の表面発現に野生型マウスとノックアウトマウス間で差は見られず、Rag2 ノックアウトマウスにも SS の発症は見られなかった。

2. 自己評価

今回行った実験の結果から、Trat1 をノックアウトしただけでは SS の発症には至ら

ず、また CTLA-4 の表面発現にも影響しないことが示唆された。細胞内の CTLA-4 についても現在解析中であり、多方面から詳細な検討を行う必要があると考える。研究を進める中で、自身の情報収集不足により、実験結果に対して考察が不十分であると痛感したため、今後は自分自身で深く考察し、その実験結果を踏まえて次の計画を立案できるように真摯な姿勢で取り組みたいと考える。

3. 学会発表

・シェーグレン症候群の発症機序における Trat1 の役割の解析、第 34 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会、大阪、2023/8/24-8/26、永尾瑠佳、山本安希子、牛尾綾、大塚邦紘、田村海、川人祐樹、俵宏彰、松澤鎮史、常松貴明、石丸直澄 (ポスター発表)

・Trat1 を起点としたシェーグレン症候群の発症機序の解析、第 31 回日本シェーグレン症候群学会学術集会、静岡、2023/9/22-23、永尾瑠佳、山本安希子、大塚邦紘、牛尾綾、松澤鎮史、俵宏彰、常松貴明、石丸直澄 (口頭発表)

・ Analysis of the suppression mechanism for activated T cells via co-inhibitory receptors in Sjogren's syndrome、第 52 回日本免疫学会学術集会、千葉、2024/01/17-19、Ruka Nagao, Akiko Yamamoto, Aya Ushio, Kunihiro Otsuka, Hiroaki Tawara, Shigefumi Matsuzawa, Kai Tamura, Yuhki Kawahiro, Takaaki Tsunematsu, Naozumi Ishimaru (ポスター発表)

4. 論文

・ CD4+ T cell-dependent differentiation of CD23+ follicular B cells contributes to the pulmonary pathology in a primary Sjögren's syndrome mouse model, Mami Sato-Fukuba, Rieko Arakaki, Aya Ushio, Kunihiro Otsuka, Ruka Nagao, Shigefumi Matsuzawa, Hiroaki Tawara, Takaaki Tsunematsu, Naozumi Ishimaru, *Frontiers in Immunology* Volume 14, 05 July 2023

・ The noncanonical function of borealin, a component of chromosome passenger complex, promotes glycolysis via stabilization of survivin in squamous cell carcinoma cells, Hiroaki Tawara, Takaaki Tsunematsu, Shojiro Kitajima, Ruka Nagao, Shigefumi Matsuzawa, Kunihiro Otsuka, Aya Ushio, Naozumi Ishimaru, *Biochemical and Biophysical Research Communications* Volume 706, 30 April 2024