

大学院口腔科学教育部研究奨励賞研究成果報告書

口腔科学教育部 口腔分子病態学分野 黒澤 実愛

研究課題名 シェーグレン症候群疾患モデルにおけるケモカイン受容体を介したT細胞の機能異常に関する研究

1. 研究目的と成果内容（800字程度）

シェーグレン症候群(SS)はドライアイやドライマウスを主症状として閉経期以降の中年女性に多く発症することが知られている。しかし標的臓器に免疫細胞が浸潤する詳細な機序に関しては不明な点が多く、臓器傷害の分子メカニズムの解明が望まれている。本研究では、SSモデルの一つとして知られている *alymphoplasia (aly)/aly* マウスを用いて、T細胞を中心とした病態発症機序あるいは標的臓器傷害のメカニズムを探索することを目的とする。*aly/aly* マウスは Nuclear factor (NF)- κ B-inducing kinase (NIK) 遺伝子の点変異マウスであり、全身のリンパ節欠損を特徴とした SS モデルである。本モデルを用いて、T細胞における NF- κ B に関連したシグナル異常、メモリー機能異常の分子機序を解析することにより、SSの新たな発症機序の解明を目指す。

aly/aly マウスにおけるメモリー型T細胞では遺伝子発現に異常があり、とりわけケモカインレセプターである CXCR7 の発現が減少していた。また、標的組織において CXCR7 のリガンドである CXCL12 のタンパク量に差は見られなかったが、*in vitro* において、同濃度の CXCL12 に対する遊走能が *aly/aly* マウスのメモリー型T細胞で亢進していた。一方、正常なマウスにおいてT細胞に CXCL12 を付加すると複数のシグナル伝達が活性化され、NIK がリン酸化することが判明した。しかし、いくつかのシグナル伝達を阻害する薬剤を投与した状態で CXCL12 に対する遊走能を検討したが変化は見られなかった。また、NF- κ B1 を抑制する薬剤を投与した状態では CXCL12 に対する遊走能の低下がみられた。これらのことから、CXCL12 に対する遊走能には NF- κ B1 と NF- κ B2 のどちらか、または両方が関与していることが示唆された。

2. 自己評価

NIK 遺伝子に点変異を有する *aly/aly* マウスでケモカインレセプターの発現異常や遊走能の亢進を確認でき、正常なマウスにおけるシグナル伝達の検討も行えた。一方で、OT-II マウス (OVA 抗原特異的 TCR トランスジェニックマウス) と *aly/aly* マウスを掛

け合わせた *aly/aly*-OT-II マウスの作成が終了しなかったため、OVA 抗原の投与により抗原特異的な T 細胞反応性とケモカイン受容体を介したシグナル分子の動態を検討することが出来なかった。また、Cre4-Loxp システムを応用して、CD4 陽性 T 細胞特異的なケモカインレセプターのノックアウトモデルマウスの作製もできなかったため、*in vivo* における CD4 T 細胞での機能異常を検討できなかった。そのため、今後はシグナル伝達のさらに詳細な検討と、*in vivo* における CD4 T 細胞での機能異常の解析を進めていきたい。

3. 学会発表

1. A novel role of CXCR7 in controlling autoreactive T cells of a murine model for Sjögren's syndrome 日本免疫学会学術集会 (2014 年 12 月 10~12 日、京都) Mie Kurosawa, Akiko Yamada, Rieko Arakaki, Tomoyuki Kondo, Takaaki Tunematu, Yasusei Kudo, Satoko Saitou, Aya Ushio, Naozumi Ishimaru (ポスター発表)

2. Influence of multi-wall carbon nanotubes on immune system in normal mice and MRL/*lpr* mice 日本免疫学会学術集会 (2014 年 12 月 10~12 日、京都) Rieko Arakaki, Akiko Yamada, Mie Kurosawa, Tomoyuki Kondo, Takaaki Tunematu, Yasusei Kudo, Satoko Saitou, Aya Ushio, Naozumi Ishimaru (ポスター発表)

3. Analysis of macrophages in the pathogenesis of murine models for Sjögren's syndrome 日本免疫学会学術集会 (2014 年 12 月 10~12 日、京都) Aya Ushio, Mie Kurosawa, Akiko Yamada, Rieko Arakaki, Tomoyuki Kondo, Takaaki Tunematu, Yasusei Kudo, Satoko Saitou, Naozumi Ishimaru (ポスター発表)

4. 論文

Aromatase Controls Sjögren's Syndrome-Like Lesions through Monocyte Chemotactic Protein-1 in Target Organ and Adipose Tissue-Associated Macrophages. *The American Journal of Pathology* (Volume 185, Issue 1, January 2015, Pages 151-161) Iwasa A, Arakaki R, Honma N, Ushio A, Yamada A, Kondo T, Kurosawa E, Kujiraoka S, Tsunematsu T, Kudo Y, Tanaka E, Yoshimura N, Harada N, Hayashi Y, Ishimaru N.