

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細胞の動的シュミレーションと病態発症機序に関する研究

1. 研究目的と成果内容

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。SSの病態は極めて複雑で、多くの因子が関連しているため、診断や治療法の開発が遅れている。特に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)- $\kappa$ 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- $\kappa$ B に関連したシグナル異常、メモリー機能異常による T細胞の動的シュミレーションをイメージング技術の応用によって明らかにするとともに、SSの新たな発症機序の解明を目指す。

*aly/aly* マウスの唾液腺にはメモリー型 CD4<sup>+</sup> T細胞が浸潤している。そのため、*aly/aly* マウスの CD4<sup>+</sup> T細胞を正常なマウスに静脈注射すると、コントロールマウスと比較して *aly/aly* マウスのメモリー型 CD4<sup>+</sup> T細胞がより多く donor の脾臓に遊走されていた。また、*aly/aly* マウスのメモリー型 CD4<sup>+</sup> T細胞はケモカインの一つである CXCL12 に対する遊走能が亢進していた。CXCL12 のレセプターの一つである CXCR4 は *aly/aly* マウスのメモリー型 CD4<sup>+</sup> T細胞で発現が亢進しており、TGF $\beta$  の刺激によって CXCR4 の発現はコントロールと比較して亢進した。一方 *in vitro* において、CXCR4 の発現を抑制すると、*aly/aly* マウスのメモリー型 CD4<sup>+</sup> T細胞は CXCL12 に対する遊走能が抑制された。

2. 自己評価

*in vitro* において TGF $\beta$  による CXCR4 の発現亢進などの現象を確認できたが、実際に TGF $\beta$  のシグナルによって NF $\kappa$ B が活性化されるかは検証できなかった。そのため、今

後はイメージングによって NF $\kappa$ B の核内移行などを検証してみる必要がある。また、CXCR4 は TCR や CXCL12 のもう一つのレセプターである CXCR7 などとヘテロダイマーを形成し、それぞれ形成されたヘテロダイマーによって機能が異なる。そのため、免疫沈降法やイメージングなどによって CXCR4 のヘテロダイマー形成に関して検討する必要がある。

### 3. 学会発表

- 発表題目…Migratory activity of memory T cells in aly/aly mice
- 学会名…日本免疫学会学術集会（2014年11月18～20日、北海道）
- 共著者…Mie Kurosawa, Akiko Yamada, Rieko Arakaki, Takaaki Tsunematu, Yasusei Kudo, Masako Saito, Naozumi Ishimaru
- 発表方法…ポスター