

論 文 内 容 要 旨

題目 The Arnt-STAT3 axis regulates the differentiation of intestinal intraepithelial TCR $\alpha\beta^+$ CD8 $\alpha\alpha^+$ cells

(ARNTはSTAT3を介してTCR $\alpha\beta^+$ CD8 $\alpha\alpha^+$ 小腸上皮間リンパ球分化を制御する)

著者 Kohei Nakajima, Yoichi Maekawa, Keiko Kataoka, Chieko Ishifune, Jun Nishida, Hideki Arimochi, Akiko Kitamura, Takayuki Yoshimoto, Shuhei Tomita, Shinji Nagahiro, Koji Yasutomo

平成 25 年 7 月 9 日発行 Nature Communications 第 4 巻 2112 号に発表済

内容要旨

腸管は食物を消化・吸収する器官であると同時に、侵入した病原微生物に対し免疫応答を誘導する生体にとって必須の免疫器官である。腸管免疫を担当する細胞集団の一つとして上皮間リンパ球 intraepithelial lymphocyte (IEL) が知られているが、その分化機構や機能についての詳細は不明である。

Aryl hydrocarbon receptor (AhR) はダイオキシンなどの薬物代謝に関わる転写因子である。AhR はリガンドと結合すると核内に移行し aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) と二量体を形成することで標的遺伝子の転写を活性化する。最近の研究により、AhR は薬物代謝だけでなく免疫担当細胞の分化や機能に影響を及ぼすことが示唆されている。

今回我々は T リンパ球特異的に ARNT を欠損したマウス (ARNT^{flox/flox} CD4-Cre) と AhR 欠損マウスなどを用いて、AhR/ARNT の IEL 分化における役割を検討した。ARNT^{flox/flox} CD4-Cre および AhR 欠損マウスの小腸 IEL では、TCR $\alpha\beta^+$ CD8 $\alpha\alpha^+$ T リンパ球が選択的に減少していることを見出した。さらに、IEL が減少している無菌マウスに AhR アゴニストを投与すると IEL の TCR $\alpha\beta^+$ CD8 $\alpha\alpha^+$ T リンパ球分画が増加した。ARNT と二量体を形成する分子として AhR 以外に HIF1 α が知られているが T リンパ球特異的に HIF1 α を欠損したマウスでは IEL の分画に

様式 (8)

変化はみられなかった。以上より AhR/ARNT が $\text{TCR}\alpha\beta^+\text{CD8}\alpha\alpha^+\text{IEL}$ の分化増殖を制御していると示唆された。次に AhR/ARNT を介した $\text{TCR}\alpha\beta^+\text{CD8}\alpha\alpha^+\text{IEL}$ 分化増殖の機序について検討した。ARNT^{flox/flox}CD4-Cre マウスでは、IEL 分画に減少を認めるものの、胸腺に存在する IEL 前駆細胞数や IEL 増殖に関与する IL-15 受容体の発現はコントロールと比較して差はなかった。しかし、IL-15 刺激によりコントロール IEL 前駆細胞は $\text{TCR}\alpha\beta^+\text{CD8}\alpha\alpha^+$ T リンパ球に分化するが、ARNT 欠損 IEL 前駆細胞ではその分化誘導が障害されていた。以上の結果から、ARNT は IL-15 シグナル経路を介して $\text{TCR}\alpha\beta^+\text{CD8}\alpha\alpha^+\text{IEL}$ 分化を調節することが判明した。

IL-15 シグナルの下流では転写活性因子である STAT3 や STAT5 が関与していることが知られている。ARNT^{flox/flox}CD4-Cre マウスに STAT5 が常に活性化した状態にあるマウス (STAT5-CA) を交配しその IEL とコントロールマウスの IEL を比較した。 $\text{TCR}\alpha\beta^+\text{CD8}\alpha\alpha^+\text{IEL}$ の分画に差はみられず STAT5 の関与は否定的であった。次に胸腺の IEL 前駆細胞の STAT3 の発現を観察したところ ARNT^{flox/flox}CD4-Cre マウスでは STAT3 の発現が低下していた。また T 細胞特異的に STAT3 を欠損したマウス (STAT3^{flox/flox}-lck マウス) の IEL について検討したところ $\text{TCR}\alpha\beta^+\text{CD8}\alpha\alpha^+\text{IEL}$ の減少を認め STAT3 が重要な因子と考えられた。そこで ARNT^{flox/flox}CD4-Cre マウスの IEL 前駆細胞に STAT3 を強制発現し IL-15 存在下で培養したところ、コントロールに比べ $\text{CD8}\alpha\alpha$ の発現上昇を認めた。

以上の結果から ARNT は IL-15 シグナルの下流にある STAT3 を介し $\text{TCR}\alpha\beta^+\text{CD8}\alpha\alpha^+\text{IEL}$ の分化を制御していると考えられた。本研究により ARNT は腸管免疫系の構築を制御している極めて重要な分子であることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1178 号	氏名	中島 公平
審査委員	主査 高山 哲治 副査 松本 満 副査 西岡 安彦		

題目 The ARNT-STAT3 axis regulates the differentiation of intestinal intraepithelial TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ cells
(ARNTはSTAT3を介してTCR $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺小腸上皮間リンパ球分化を制御する)

著者 Kohei Nakajima, Yoichi Maekawa, Keiko Kataoka, Chieko Ishifune, Jun Nishida, Hideki Arimochi, Akiko Kitamura, Takayuki Yoshimoto, Shuhei Tomita, Shinji Nagahiro, Koji Yasutomo

平成 25 年 7 月 9 日発行 Nature Communications
第 4 巻 2112 号 に発表済
(主任教授 永廣信治)

要旨 腸管は食物を消化・吸収する器官であると同時に、侵入した病原微生物に対し免疫応答を誘導する生体にとって必須の免疫器官である。腸管免疫を担当する細胞集団の一つとして上皮間リンパ球 intraepithelial lymphocyte (IEL) が知られているが、その分化機構や機能についての詳細は不明である。

Aryl hydrocarbon receptor (AhR) はダイオキシンなどの薬物代謝に関わる転写因子である。AhR はリガンドと結合すると核内に移行し aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) と二量体を形成することで標的遺伝子の転写を活性化する。AhR は薬物代謝だけでなく免疫担当細胞の分化や機能に影響を及ぼすことが示唆されている。

申請者らは T リンパ球特異的に ARNT を欠損したマウス

(ARNT^{flox/flox} CD4-Cre)と AhR 欠損マウスなどを用いて、AhR/ARNT の IEL 分化における役割を検討している。

得られた結果は以下のごとくである。

1. ARNT^{flox/flox} CD4-Cre および AhR 欠損マウスの小腸 IEL では、TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺T リンパ球が選択的に減少していた。さらに、IEL が減少している無菌マウスに AhR アゴニストを投与すると IEL の TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺T リンパ球分画が増加した。
2. ARNT と二量体を形成するもう一つの分子である HIF1 α を T リンパ球特異的に欠損したマウスでは IEL の分画に変化はみられなかった。
3. ARNT^{flox/flox}CD4-Cre マウスの胸腺に存在する IEL 前駆細胞数や IEL 増殖に関与する IL-15 受容体の発現はコントロールと比較して差はなかった。しかし、ARNT 欠損 IEL 前駆細胞を IL-15 で刺激すると分化誘導が障害されていた。
4. IL-15 シグナルの下流の転写活性因子 STAT3 について検討したところ、ARNT^{flox/flox}CD4-Cre マウスでは胸腺 IEL 前駆細胞の STAT3 の発現が低下していた。また ARNT^{flox/flox}CD4-Cre マウスの IEL 前駆細胞に STAT3 を強制発現し IL-15 存在下で培養したところ、コントロールに比べ CD8 α の発現上昇を認めた。

以上の結果から、ARNT は IL-15 シグナルの下流にある STAT3 を介し TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺IEL の分化を制御していると考えられた。本研究は、ARNT が腸管免疫系の構築を制御している極めて重要な分子であることを明らかにし、小腸上皮間リンパ球の分化機構を解明したものであり、学位授与に値すると判定した。