

炎症反応に関わるエフェクターT細胞の
機能制御機構の解明

(課題番号18390148)

平成18年度～平成19年度科学研究費補助金(基盤研究(B))

研究成果報告書

平成20年5月14日

研究代表者 石井 直人

(東北大学大学院医学系研究科准教授)

は し が き

炎症は免疫担当細胞によって惹起される生命維持にとって不可欠な生体反応である。炎症反応は病原体に対する生体防御のみならず、血管新生や創傷治癒など生体の恒常性維持に重要な役割を果たす。さらに、自己免疫疾患やアレルギー疾患、粥状動脈硬化など多くの疾患発症にも関与する。従って、炎症制御機構の解明は免疫学において最も重要な研究課題のひとつである。本研究では、マウスモデルを用いた自己免疫／アレルギー／炎症性疾患発症におけるCD4陽性エフェクターT細胞の関与に焦点を絞り、その制御機構の解明を目指す。研究代表者は、以前よりT細胞補助シグナル分子OX40 (CD134) の免疫反応における役割について明らかにしてきた。OX40シグナルはCD4陽性T細胞の恒常性維持に関与し、CD4陽性エフェクターT細胞を選択的に増加させる。また、CD25陽性制御性T細胞機能を阻害する。その結果、種々の炎症反応の惹起と遷延化を促進する。実際に、OX40リガンド (OX40L) やOX40を欠損したマウスではウイルス感染や実験的自己免疫反応におけるCD4陽性T細胞依存的炎症反応が強く抑制される。対照的に、OX40Lを過剰発現させたOX40L遺伝子導入マウスではC57BL/6系統依存的に炎症性腸疾患と間質性肺炎の自然発症が観察される。そこで、これらの遺伝子改変マウスや阻害性抗OX40L抗体、刺激性抗OX40抗体を利用して、炎症反応に関わるCD4陽性エフェクターT細胞機能と恒常性維持におけるOX40Lの役割を検討した。

研究組織

研究代表者 : 石井 直人 (東北大学大学院医学系研究科)
研究分担者 : 村田 和子 (東北大学大学院医学系研究科)
研究分担者 : 高橋 武司 (東北大学大学院医学系研究科)

交付決定額 (配分額)

	直接経費	間接経費	合計
平成 18 年度	9,100,000 円	2,730,000 円	11,830,000 円
平成 19 年度	5,700,000 円	1,710,000 円	7,410,000 円
総 計	14,800,000 円	4,440,000 円	19,240,000 円

研究発表

①雑誌論文

(全て査読有り、論文 2, 5, 8, 10 を添付、他は表題頁のみ添付)

1. Zaini, J., Andarini, S., Tahara, M., Saijo, Y., Ishii, N., Kawakami, K., Taniguchi, M., Sugamura, K., Nukiwa, T., and *Kikuchi, T.: OX40 ligand in dendritic cells can costimulate NKT and CD4⁺ helper T cell antitumor immunity., *J. Clin. Invest.* 査読有り、117, (2007) 3330-3338
2. Soroosh, P., Ine, S., Sugamura, K., and *Ishii, N.: Differential requirements for OX40 signals on generation of effector and central memory CD4⁺ T cells. *J. Immunol.* 査読有り、179, (2007) 5014-5023
3. Onoda, T., Rahman, M., Nara, H., Araki, A., Tsumoto, K., Kumagai, I., Kudo, T., Ishii, N., Tanaka, N., Sugamura, K., Hayasaka, K., and *Asao, H.: Human CD4⁺ central and effector memory T cells produce IL-21: effect on cytokine-driven proliferation of CD4⁺ T cell subsets. *Int. Immunol.*, 査読有り、19, (2007) 1191-1199
4. Jenkins, S.J., Perona-Wright, G., Worsley, A.G.F., Ishii, N., and *MacDonald, A.S.: Dendritic cell expression of OX40 ligand acts as a costimulatory, not polarizing, signal for optimal Th2 priming and memory induction in vivo. *J. Immunol.* 査読有り、179, (2007) 3515-3523
5. Vu, MD, Xiao, X., Gao, W., Degauque, N., Chen, M., Kroemer, A., Killeen, N., Ishii, N., and *Li, XC. : OX40 costimulation turns off FOXP3⁺ T_{REGS}. *Blood*, 査読有り、110, (2007) 2511-2519
6. Toyoshima, M., *Tanaka, N., Aoki, J., Tanaka, Y., Murata, K., Kyuuma, M., Kobayashi, H., Ishii, N., Yaegashi, N., and Sugamura, K.: Inhibition of tumor growth and metastasis by depletion of vesicular sorting protein Hrs: its regulatory role on E-Cadherin and β -Catenin. *Cancer Res*, 査読有り、67, (2007) 5162-5171
7. Nakano, M., Satoh, K., *Fukumoto, Y., Ito, Y., Kagaya, Y., Ishii, N., Sugamura, K., and Shimokawa, H.: Important role of erythropoietin receptor to promote VEGF expression and angiogenesis in peripheral ischemia in mice. *Circ. Res.*, 査読有り、100, (2007) 662-669
8. Soroosh, P., Ine, S., Sugamura, K., and *Ishii, N.: OX40-OX40L interaction through T cell-T cell contact contributes to CD4 T cell longevity. *J. Immunol.*, 査読有り、176, (2006) 5975-87
9. Satoh, K., Kagaya, Y., Nakano, M., Ito, Y., Ohta, J., Tada, H., Karibe, A., Sakuma, M., Minegishi, N., Suzuki, N., Yamamoto, M., Ono, M., Watanabe, J., Shirato, K., Ishii, N., Sugamura, K., and *Shimokawa, H.: Important role of endogenous

Erythropoietin system to recruit endothelial progenitor cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Circulation*, 査読有り、113, (2006) 1442-50

10. Chen, S., *Ishii, N., Ine, S., Ikeda, S., Fujimura, T., Ndhlovu, L.C., Soroosh, P., Tada, K., Harigae, H., Kameoka, J., Kasai, N., Sasaki, T., and Sugamura, K.: Regulatory T cell-like activity of Foxp3⁺ adult T-cell leukemia cells. *Int. Immunol.* 査読有り、18, (2006) 269-277
11. Komori, H., Furukawa, H., Mori, S., Ito, M., Terada, M., Zhang, M.C. Ishii, N., Sakuma, N., Nose, M., and *Ono, M.: A signal adaptor SLAM-associated protein regulates spontaneous autoimmunity and Fas-dependent lymphoproliferation in MRL-*Fas*^{lpr} lupus mice. *J. Immunol.*, 査読有り、176, (2006) 395-400
12. Takahashi, T., *Fujihara, K., Nakashima, I., Misu, T., Miyazawa, I., Nakamura, M., Watanabe, S., Ishii, N., and Itoyama, Y.: Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *Tohoku J. Exp. Med.* 査読有り、210, (2006) 307-313

②学会発表

国際学会発表

1. Chen, S., Ishii, N., Ine, S., Soroosh, P., and Sugamura, K.
Regulatory T cell-like activity of Foxp3⁺ adult T-cell leukemia cells.
Immunology 2006, May 12-16, 2006, Boston, U.S.A.,
2. Soroosh, P., Ine, S., Sugamura, K., and Ishii, N.
OX40-OX40L interaction through T cell-T cell contact contributes to CD4 T cell longevity.
Immunology 2006, May 12-16, 2006, Boston, U.S.A.,
3. Ishii, N.
Inflammatory bowel disease mediated by OX40 signaling
International Symposium on Mucosal Immunity, the Japanese Society for Immunology 2006, Dec 11-13, 2006, Osaka, Japan

国内学会発表

1. 村田和子、井草龍太郎、石井直人、田中伸幸、菅村和夫
Regulation of MHC class II function by ESCRT proteins, STAM1/2
第37回免疫学会、2007年11月20日-22日、東京

2. Chen, S., Takahashi, T., Takeda, K., Ikarashi, Y., Kikuchi, T., Sugamura, K., and Ishii, N.: Co-inhibitory roles for Glucocorticoid-induced TNF receptor (GITR) in CD1d-dependent natural killer T cells.
第 37 回免疫学会、2007 年 11 月 20 日-22 日、東京
3. 井草龍太郎、村田和子、田中伸幸、石井直人、貫和敏博、菅村和夫：STAM1 and STAM2 double knock out mice enhance inflammatory reaction.
第 37 回免疫学会、2007 年 11 月 20 日-22 日、東京
4. 渡邊庸平、高橋武司、石井直人、伊藤守、土屋滋、菅村和夫：Characterization of human lymphocytes in humanized NOG mice.
第 37 回免疫学会、2007 年 11 月 20 日-22 日、東京
5. Mousavi, S.F., Soroosh, P., Yoshikai, Y., Sugamura, K., and Ishii, N.: OX40-OX40L interactions determine the size of memory CD8+ T cell pools against Listeria infection.
第 37 回免疫学会、2007 年 11 月 20 日-22 日、東京
6. 青木淳、入江正寛、浅尾敦子、ラミチャネアヤム、村田和子、菅村和夫、石井直人： BTLA, HVEM に対するモノクローナル抗体の作製
第 37 回免疫学会、2007 年 11 月 20 日-22 日、東京
7. 渡邊庸平、高橋武司、石井直人、伊藤守、土屋滋、菅村和夫：Characterization of human lymphocytes in humanized NOG mice.
第 61 回細菌学会東北支部総会、2007 年 8 月 23 日-24 日、仙台
8. Mousavi, S.F., Soroosh, P., Yoshikai, Y., Sugamura, K., and Ishii, N.: OX40-OX40L interactions determine the size of memory CD8+ T cell pools against Listeria infection.
第 61 回細菌学会東北支部総会、2007 年 8 月 23 日-24 日、仙台
9. Lamichhane, A., Sugawara, Y., Sugamura, K., and Ishii, N.: BTLA と HVEM に対する抗体の作製
第 60 回細菌学会東北支部総会、2006 年 8 月 24 日-25 日、福島
10. 井根省二、スルーシュ・ペジマン、菅村和夫、石井直人：記憶 CD4 陽性 T 細胞の形

成における OX40 シグナルの役割

第 36 回日本免疫学会、2006 年 12 月 11 日 - 13 日、大阪

11. Soroosh, P., Inc, S., Sugamura, K., and Ishii, N.: OX40-OX40L interaction through T cell-T cell contact contributes to CD4 T cell longevity.

第 36 回日本免疫学会、2006 年 12 月 11 日 - 13 日、大阪

研究成果

OX40 シグナルは CD4 陽性 T 細胞の恒常性維持に関与し、種々の炎症反応の惹起と遷延化を促進することが知られる。CD4 陽性 T 細胞の移入実験により、抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞の生存には、抗原提示細胞のみならず T 細胞に発現する OX40L が T 細胞自身に発現する OX40 に結合することが重要であることが判明した (論文 8)。また、OX40 シグナルが記憶 T 細胞の一種である、エフェクター記憶 T 細胞生存促進に必須であることが明らかになった。他方、セントラル記憶 T 細胞の生存と機能には OX40 シグナルが必要でないことが分かり、OX40 が炎症反応に関わる CD4 陽性エフェクター記憶 T 細胞の生存・維持に選択的に関与することが判明した (論文 2)。他方、T 細胞 OX40 シグナルが T 細胞の制御性 T 細胞への分化を抑制することが重要であることが分かり (論文 5) OX40 が炎症反応を惹起する機構には、CD4 陽性エフェクター記憶 T 細胞の産生・生存の促進と、制御性 T 細胞依存的免疫寛容の破綻の少なくとも 2 つが関連することが明らかになった。

他方、OX40L 遺伝子導入マウスが C57BL/6 系統依存的に炎症性腸疾患を自然発症することから、感受性系統と抵抗性系統の交配マウスを用いた遺伝子連鎖解析を行い、炎症性腸疾患感受性候補遺伝子を見出した。同遺伝子 mRNA 発現は疾患感受性系統 (C57BL/6) において疾患抵抗性系統に比べて 3 分の 1 に減弱していた。そこで同遺伝子の遺伝子導入マウスを作成し、OX40L 遺伝子導入マウスと交配したところ、IBD 発症が有意に抑制された。従って、同遺伝子の機能不全と OX40 過剰シグナルが同時に作用することが、腸管炎症と密接に関連していると推察された。

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録していません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。