

(書式12)

氏名	ながしま ひろゆき 長島 宏行
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成28年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学 専攻
学位論文題目	ヘルパーT細胞制御におけるTNF-receptor associated factors (TRAFs)の機能解析
論文審査委員	主査 教授 石井 直人 教授 中山 啓子 教授 五十嵐 和彦

## 論文内容要旨

TNF-receptor associated factors (TRAFs) は、T細胞において共刺激分子として機能するTNF受容体スーパーファミリーの下流で働くシグナル分子として同定され、7つのファミリー分子(TRAF1-7)からなる。その後の研究により、TRAF分子はToll様受容体、RIG-I、IL-17受容体の下流で働くことが明らかになるなど、非常に多機能な分子である。遺伝子欠損マウスの解析から、TRAF分子がCD4陽性ヘルパーT細胞の機能制御に重要な働きを示すことが明らかになっているが、その詳しい分子メカニズムについては分かっていない。そこで、まず、TRAF5を遺伝的に欠失したマウスを用いて、TRAF5がCD4陽性T細胞の活性化あるいは分化にどのように機能するか調べたところ、TRAF5の欠失により、IL-17産生CD4陽性T細胞(Th17)への分化が特異的に亢進することが明らかになった。この結果と一致して、Th17細胞依存的に発症する自己免疫疾患モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎の発症と病態が、TRAF5欠損マウスで増悪することが判明した。この結果は、TRAF5が生体内において、Th17分化を阻害し、自己免疫疾患を抑えることを示す。この分子メカニズムを検討したところ、TRAF5がTh17分化に必須のIL-6シグナルを阻害することを発見した。さらに、TRAF5がIL-6受容体のシグナル伝達分子であるgp130に恒常的に結合し、IL-6刺激依存的に誘導されるSTAT3のgp130への結合を阻害することにより、その後のシグナル伝達を制御する機構を明らかにした。以上の結果は、TRAF5がサイトカインシグナルを制御することにより、CD4陽性T細胞の機能を抑制するという意外な機能を示している。

TRAF分子はいくつかの受容体の下流において、互いに協調的あるいは阻害的に機能することが分かっている。そこで、他のTRAF分子がTRAF5と同様の機能を持つか調べたところ、TRAF2がTRAF5と同様にIL-6シグナルを抑制し、Th17分化を抑えることが判明した。また、TRAF2はTRAF5と同様にgp130に結合することでIL-6シグナルを制御した。重要なことに、CD4陽性T細胞においてTRAF2とTRAF5の両方を欠失させると、IL-6依存的なTh17分化がより亢進した。この結果は、TRAF2とTRAF5が協調的にTh17分化を制限することを示す。一方で、CD4陽性T細胞におけるTRAF2、TRAF5の発現を調べたところ、面白いことに、T細胞受容体シグナル依存的にTRAF5の発現が急速に減少し、TRAF2は変化しないことが判明した。この結果はTRAF2とTRAF5が、発現動態の違いからTh17細胞の分化過程において異なる機能を持つことを強く示唆する。

以上まとめると、本研究により、TRAF分子が病原性のCD4陽性T細胞の生成を制限し、自己免疫疾患を制御する新たな分子機構を明らかにした。

## 審査結果の要旨

博士論文題目 .....ヘルパーT細胞制御における TNF-receptor associated factors(TRAFs)の機能解析

所属専攻・分野名 .....医科学専攻 .....免疫学分野.....

学籍番号 .....B3MD5086 .....氏名 .....長島 宏行.....

TNF-receptor associated factors (TRAFs) は、TNF 受容体スーパーファミリー分子に会合するシグナル分子として同定され、7つのファミリー分子で構成される。遺伝子欠損マウスの解析から、一部の TRAF 分子は CD4 陽性ヘルパーT細胞の機能制御に重要な働きを示すことが明らかになっているが、その詳しい分子メカニズムについては分かっていない。そこで、TRAF5 を遺伝的に欠失したマウスを用いて、TRAF5 が CD4 陽性 T細胞の活性化あるいは分化にどのように機能するか調べたところ、TRAF5 の欠失により、IL-17 産生 CD4 陽性 T細胞 (Th17) への分化が特異的に亢進することが明らかになった。この結果と一致して、Th17 細胞依存的に発症する自己免疫疾患である実験的自己免疫性脳脊髄炎の発症と病態が、TRAF5 欠損マウスで増悪することが判明した。この分子メカニズムを検討したところ、TRAF5 が Th17 分化に必須の IL-6 シグナルを阻害することを発見した。さらに、TRAF5 が IL-6 受容体のシグナル伝達分子である gp130 に恒常的に結合し、IL-6 刺激依存的に誘導される STAT3 の gp130 への結合を阻害することにより、その後のシグナル伝達を制御する機構を明らかにした。以上の結果は、TRAF5 がサイトカインシグナルを制御することにより、CD4 陽性 T細胞の機能を抑制するという新たなサイトカインシグナル制御機構の存在を示した。

さらに、他の TRAF 分子が TRAF5 と同様の機能を持つか調べたところ、TRAF2 が TRAF5 と同様に IL-6 シグナルを抑制し、Th17 分化を抑えることが判明した。また、TRAF2 は TRAF5 と同様に gp130 に結合することで IL-6 シグナルを制御した。重要なことに、CD4 陽性 T細胞において TRAF2 と TRAF5 の両方を欠失させると、IL-6 依存的な Th17 分化が、いずれか片方の欠失よりも亢進した。この結果は、TRAF2 と TRAF5 が協調的に Th17 分化を抑制することを示す。一方で、CD4 陽性 T細胞における TRAF2、TRAF5 の発現を調べたところ、T細胞受容体シグナル依存的に TRAF5 の発現が急速に減少する一方で、TRAF2 は変化しないことが判明した。この結果は TRAF2 と TRAF5 が、発現動態の違いから Th17 細胞の分化過程において異なる機能を持つことを強く示唆する。

以上のように、本研究は、TRAF 分子が炎症性サイトカインシグナル伝達を制御するという自己免疫疾患制御の新たな分子機構を明らかにした。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。