

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：13701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15524

研究課題名(和文)メモリーT細胞を標的とした食物アレルギー新規治療法の開発

研究課題名(英文) Manipulation of pathogenic memory T cells for development of novel treatment for food allergy

研究代表者

前川 洋一 (MAEKAWA, Yoichi)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10294670

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は食物アレルギー再発に関与するIgE再産生の阻止するために、アレルギー特異的な病原性メモリーCD4T細胞(Food AllergicメモリーT細胞：FAメモリーT細胞)の生体内からの除去法確立を目的として本研究を行った。アレルギー感作マウスにNotchシグナル阻害剤を投与するとアレルギー経口投与によるアレルギー症状の発症を軽減することを見出した。しかし、この現象がFAメモリーT細胞の除去に依存するの否かを明らかにすることはできなかった。一方、抗CD4抗体投与による細胞除去に抵抗性のCD4 T細胞集団が存在し、この細胞中にはFAメモリーT細胞が含まれている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of depletion of food allergen-specific memory CD4 T cells (FA-memory T cells) for complete diminishment of recurrence of food allergy. When the allergen-immunized mice were treated with Notch signal inhibitor, we found that food allergy-related symptoms, diarrhea and anaphylaxis-induced death, were improved in these mice. However, we were not able to confirm the depletion of FA-memory T cells in those mice. On the other hand, we identified the unique memory-like CD4 T cells that were resistant to anti-CD4 antibody-dependent depletion. Furthermore, we found that those depletion-resistant CD4 T cells seem to contain FA-memory T cells to induce the recurrence of food allergy.

研究分野：感染免疫学

キーワード：病原性メモリーCD4 T細胞 Notchシグナル

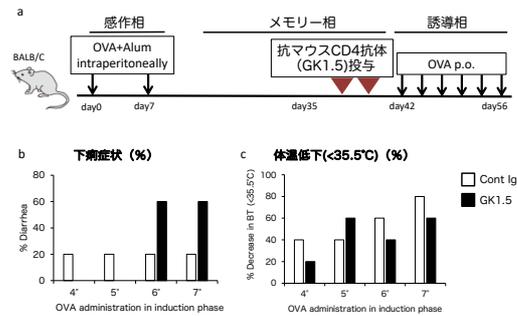


図3、抗CD4抗体投与では食物アレルギー症状の出現を阻止できなかった
 a. 実験プロトコール(抗CD4抗体GK1.5は誘導相に先立つメモリー相で2回投与した)
 b, c. 誘導相でOVA経口投与後の下痢発症率および体温低下率

抗CD4抗体投与によりアレルギー症状の出現を抑制できなかった理由として、CD4 T細胞の除去が不完全であることを考えた。抗体投与マウスの末梢血ではほぼCD4 T細胞は消失していた一方、脾臓中にはCD4を発現する細胞が存在した(図4)。この細胞はTCRを発現していたためCD4 T細胞であると考えられた。さらに解析を進めると、抗体による除去に抵抗性のCD4 T細胞はCD4発現がややdullであり、ほぼ全ての細胞がCD44陽性CD62L陰性のエフェクターメモリーT細胞様表現型を示した。通常エフェクターメモリーT細胞はIL-7受容体であるCD127を発現しないとされているが、抗体投与マウス腸間膜リンパ節に残存しているCD4 T細胞はCD127陽性の表現型であった。我々は、抗CD4抗体による除去に抵抗性エフェクターメモリーT細胞様の表現型を示すCD4 T細胞中にアレルギーの再発に関与するFAメモリーT細胞が存在すると考えている。抗体除去抵抗性とFAメモリーT細胞の関連についてはさらに検証する必要がある。今後、抗体による除去に抵抗性のCD4 T細胞について1細胞解析を行い細胞の性状やどのような細胞の集団なのかを解明していき、メモリーCD4 T細胞母集団と比較する事で抗体除去抵抗性メモリーCD4 T細胞のユニークさや意義を解き明かしていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

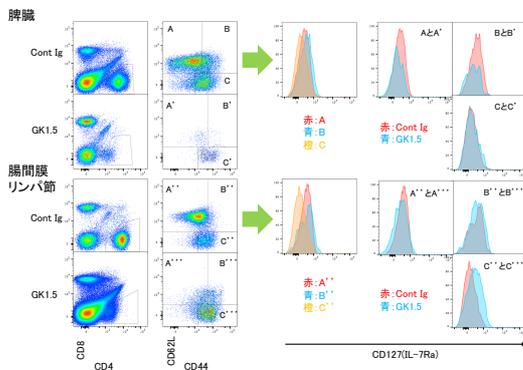


図4、抗CD4抗体投与による除去に抵抗性のCD4 T細胞の表現型

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5件)

- (1) 前川洋一、重力変化に対する免疫システムの可塑性とその破綻、腎と骨代謝 2017;30:177. 査読(無)
- (2) Koyama S, Matsunaga S, Imanishi M, Maekawa Y, Kitano H, Takeuchi H, Tomita S. Tumour blood vessel normalisation by prolyl hydroxylase inhibitor repaired sensitivity to chemotherapy in a tumour mouse model. *Sci. Rep.* 2017;7:45621. 査読(有)
- (3) Asano T, Wu Z, Srinontong P, Ikeda I, Nagano I, Morita H, Maekawa Y. Non-encapsulated *Trichinella pseudospiralis* infection impairs follicular helper T cell differentiation with subclass-selective decreases in antibody responses. *Infect. Immun.* 2016;84(12):3550-3556. 査読(有)
- (4) Furukawa T, Ishifune C, Tsukumo S, Hozumi K, Maekawa Y, Matsui N, Kaji R, Yasutomo K. Transmission of survival signals through Delta-like 1 on activated CD4⁺ T cells. *Sci. Rep.* 2016;6:33692. 査読(有)
- (5) 前川洋一、呉志良、Piyarat Srinontong. リーシュマニア症における宿主免疫応答と感染の克服、臨床免疫・アレルギー科 2016;65:439. 査読(無)

[学会発表] (計 11件)

- (1) Wu Z., Nagano I., Srinontong P., Maekawa Y. Characterization of a *Trichinella pseudospiralis*-secreted molecule, Tpp53, with anti-inflammatory activity. Forum Cheju 19, Tokyo, Mar. 16, 2018.
- (2) Srinontong P., Wu Z., Nagaoka H., Maekawa Y. Interferon γ -independent clearance of *Leishmania donovani* via NADPH oxidase activity in secretory immunoglobulin deficient mice. Forum Cheju 19, Tokyo, Mar. 16, 2018.
- (3) Tabata M., Wu Z., Maekawa Y. Infection of parasitic nematode ameliorates imiquimod (IMQ)-induced psoriasis. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai, Dec.12-14, 2017.
- (4) Srinontong P., Wu Z., Nagaoka H., Maekawa Y. Regulation of visceral leishmaniasis by secreted immunoglobulin deficiency. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai, Dec.12-14, 2017.
- (5) Ishifune C., Maekawa Y., Tsukumo S., Yasutomo K. Notch signal controls the number of TCR $\alpha\beta^+$ CD8 α^+ intraepithelial lymphocytes via phospholipid asymmetry by maintaining flippase ATP8a2. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai, Dec.12-14, 2017.
- (6) Maekawa Y. The immune responses of

CD4⁺ T cells are affected by hypergravity.
The 46th Annual Meeting of The Japanese
Society for Immunology, Sendai, Dec.12-14,
2017.

- (7) 前川洋一、Notch シグナルによる免疫システム
の制御 第 32 回日本 Shock 学会
総会 岐阜、2017 年 9 月 29-30 日
- (8) Srinontong P、呉 志良、前川洋一、分
泌型抗体欠損は内蔵型リーシュマニア
症の抵抗性に寄与する 第 86 回日本寄
生虫学会大会 札幌、2017 年 5 月 28-29
日
- (9) 長田良雄、田原沙弥香、石原 翼、呉 志
良、長野 功、前川洋一、金澤 保 旋
毛虫の抗関節炎作用は IL-10 に依存しな
い 第 86 回日本寄生虫学会大会 札幌、
2017 年 5 月 28-29 日
- (10) Ishifune C., Maekawa Y., Tsukumo S.,
Yasutomo K. Notch-Rbpj controls
TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ intraepithelial lymphocytes
by maintaining flippase ATP8a2. The 45th
Annual Meeting of The Japanese Society
for Immunology, Naha, Dec. 5-7, 2016.
- (11) Srinontong P., Wu Z., Nagaoka H.,
Maekawa Y. Effect of secreted
immunoglobulin deficiency in
anti-leishmania immunity. The 45th Annual
Meeting of The Japanese Society for
Immunology, Naha, Dec. 5-7, 2016.

〔図書〕(計 2 件)

- (1) Maekawa Y, Ikeda T, Srinontong P. Notch
controls the differentiation and function of
cytotoxic CD8 T cells. Notch Signaling
(Springer) 2017: 21-33.
- (2) 前川洋一、トキソプラズマ症、今日の
治療指針 2017;59:238.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.gifu-u.ac.jp/labo/parasite/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

前川 洋一 (MAEKAWA YOICHI)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10294670