

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2006～2010

課題番号：18109005

研究課題名（和文） サイトカインのシグナル制御と免疫制御の分子機構

研究課題名（英文） Molecular Mechanism of Regulation of
the Cytokine Signal and Immunity

研究代表者

吉村 昭彦（YOSHIMURA AKIHIKO）

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：90182815

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：シグナル伝達、負の制御、免疫制御、アレルギー自己免疫疾患、炎症

1. 研究計画の概要

サイトカインは免疫応答のみならず造血、炎症、癌など広範な疾患とも関連が深い。サイトカインはネットワークをつくり特にマクロファージや樹状細胞などの自然免疫系の細胞やT細胞などの獲得免疫系の細胞を制御する。これらの作用を細胞内のシグナル伝達の観点から理解し、新たな免疫調節の方法論を開発することが求められている。さらにTh17やiTregなどの新たな細胞集団も発見されこれらの発生、分化、機能制御を理解する上でも、サイトカインのシグナル制御についての理解が求められている。

申請者らは世界にさきがけてサイトカインによって誘導されそのシグナルを負に制御する分子群 CIS/SOCS ファミリーと Spred/Sprouty ファミリーを発見した。本研究ではこれらの分子を各種臓器において特異的に欠失したマウス(cKO マウス)を作製し解析を行い、サイトカインシグナルの制御による免疫ホメオスターシス維持の分子機構とその破綻による免疫関連疾患の発症機構を解明することを目的とする。また未解明の免疫制御機構、例えば cAMP や TGF による免疫抑制の分子機構を解明し、炎症性疾患や自己免疫疾患との関係を明らかにする。

2. 研究の進捗状況

(1) SOCS の Th17 分化における機能解明

近年 Th1/2 に加えて誘導性 Treg(iTreg)や Th17 など Th 細胞の新たなサブセットについての報告・知見が集積してきており、免疫の恒常性維持もしくは破綻はこれらの様々な Th 細胞群のバランスにより生じるのではないかと考えられるようになってきている。

SOCS1 は IFN のシグナルを抑制することで Th17 促進に、SOCS3 は IL-6 や IL-23 を抑制することで Th17 抑制に作用することを明らかにした。さらに SOCS1 欠損においては TGF- β Smad の活性化が抑制されていることも明らかにした。

(2) SOCS の Treg 分化における機能解明

SOCS1 欠損 T 細胞では nTreg が 2 倍以上に増加していることを発見した。一方 SOCS3 欠損 SOCS3 樹状細胞は TGF- β の産生を介して Foxp3 陽性 Treg を選択的に増幅した。

(3) SOCS と炎症性発がんの関係

SOCS研究の過程でSOCS1欠損マウスに大腸がんが自然発症すること、およびヒト肝臓がん(HCC)でSOCS1の遺伝子サイレンシングが高頻度で見られることやSOCS3タンパクの発現が癌部で低いことなどから図のような炎症と発がんに関する 2 step modelを発表した。

(4) 新規免疫抑制物質の探索と機能解明

繊維芽細胞から産生される、TNF や IL-12 産生の抑制因子をプロスタグランジン E2 (PGE2)と同定した。PGE2 は細胞内 cAMP 濃度の上昇を介して樹状細胞からの TNF や IL-12 産生を抑制する。我々は c-fos を cAMP による抑制効果を担う因子の候補として同定した。cAMP は c-fos の転写を促進し TLR によって活性化される IKK によってリン酸化をうけ、その結果安定化されて NF- κ B を抑制するモデルを提唱した。

(5) TGF- β /Smad による免疫抑制作用の解析

Foxp3 プロモーターの解析から Smad による Foxp3 の転写制御の機構を明らかにした。また Smad2 cKO マウスが完成し、各種 cKO マウス

スの作製、解析が順調に進行している。

(6) **Spred1** が家族性神経細胞腫の原因遺伝子であることの発見

*SPRED1*は NCFC 症候群の原因遺伝子の一つであり、Ras 経路を抑制する新しい癌抑制遺伝子の候補であることが示唆された。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

ただ *Spred1* cKO マウスの作成が若干遅れているが、すでにマウスは生まれており H21 年度での完成をめざす。

4. 今後の研究の推進方策

SOCS1 および SOCS3 に関しては *flox* マウスが完成し、各種 cKO マウスの作製、解析が順調に進行している。これらを活用し免疫制御に関して新しいパラダイムを確立することをめざす。また *Smad2/3* 欠損マウス、細胞、*Foxp3* や *ROR γ* プロモーターなどこれまでの研究の蓄積がある。これらを活用することで独自性を高める。

PGE2-cAMP 経路に関しては *c-fos* を樹状細胞に強制発現させた Tg マウス、樹状細胞特異的 cKO マウスを作製し生理的な意義を明らかにする。*Spred* に関しては KO マウスの解析、細胞レベルでの解析を進め病態を分子レベルで理解する。

5. 代表的な研究成果

(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 22 件)すべて査読有り

Koga K, Takaesu G, Yoshida R, Nakaya M, Kobayashi T, Kinjyo I, Yoshimura A. Cyclic adenosine monophosphate suppresses the transcription of proinflammatory cytokines via the c-Fos protein phosphorylated by IKKbeta **Immunity** 2009 30(3): 372-383

Lu LF, Thai TH, Calado DP, Chaudhry A, Kubo M, Tanaka K, Loeb GB, Lee H, Yoshimura A, Rajewsky K, Rudensky AY. *Foxp3*-dependent microRNA155 confers competitive fitness to regulatory T cells by targeting SOCS1 protein. **Immunity**. 2009 30(1):80-91.

©Takaki H, Ichiyama K, Koga K, Chinen T, Takaesu G, Sugiyama Y, Kato S, Yoshimura A, Kobayashi T. STAT6 inhibits TGF-beta 1-mediated *Foxp3* induction through direct binding to the *Foxp3* promoter, which is reverted by retinoic acid receptor. **J Biol Chem**. 2008 283(22):14955-14962

Tanaka K, Ichiyama K, Hashimoto M, Yoshida H, Takimoto T, Takaesu G, Torisu T, Hanada T, Yasukawa H, Fukuyama S, Inoue H, Nakanishi Y, Kobayashi T, Yoshimura A. Loss of Suppressor of Cytokine Signaling 1 in Helper T Cells Leads to Defective Th17 Differentiation by Enhancing Antagonistic Effects of IFN- γ on STAT3

and Smads. **J Immunol**. 2008 15;180(6):3746-3756.

Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. **Nat Rev Immunol**. 2007 Jun;7(6):454-465.

Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R, Somers R, Messiaen L, De Schepper S, Fryns JP, Cools J, Marynen P, Thomas G, Yoshimura A, Legius E. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. **Nature Genet**. 2007 39(9):1120-1126.

Hanada T, Kobayashi T, Chinen T, Saeki K, Takaki H, Koga K, Minoda Y, Sanada T, Yoshioka T, Mimata H, Kato S, Yoshimura A. IFNgamma-dependent, spontaneous development of colorectal carcinomas in SOCS1-deficient mice. **J Exp Med**. 2006 Jun 12;203(6):1391-1397.

Kinjyo I, Inoue H, Hamano S, Fukuyama S, Yoshimura T, Koga K, Takaki H, Himeno K, Takaesu G, Kobayashi T, Yoshimura A. Loss of SOCS3 in T helper cells resulted in reduced immune responses and hyperproduction of interleukin 10 and transforming growth factor-beta 1. **J Exp Med**. 2006 Apr 17;203(4):1021-1031.

[学会発表](計 15 件)

Akihiko Yoshimura; SOCS1 is a link between inflammation and inflammation-mediated carcinogenesis. 5th International Aachen Symposium on Cytokine Signalling, 2007/3/29-31 Aachen, Germany

Akihiko Yoshimura; SOCS1 and SOCS3 are Critical Regulators of Cytokine Signaling; Implication for Helper T Cell Differentiation and Tumor Development. KEYSTONE SYMPOSIA on Molecular and Cellular Biology 2007/1/5-10 Keystone, USA

Akihiko Yoshimura; Physiological functions of the Sprouty/Spred family proteins, negative regulators for the Ras/ERK pathway BEATSON INTERNATIONAL CANCER CONFERENCE 2006/6/18-21 Glasgow, UK

Akihiko Yoshimura; Regulation of osteoclastogenesis by inflammatory cytokines and SOCS. 1st International Conference on Osteoimmunology 1st International meeting of osteoimmunology 2006/5/28-6/2 Crete, Greek

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.immunoreg.jp/>