

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591193

研究課題名(和文)

CD103分子を介した多様な機能発現に關与するシグナル伝達経路の解析

研究課題名(英文)

Analysis on signal transduction pathway through CD103 molecule

研究代表者

竹内 勤 (TAKEUCHI TSUTOMU)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：50179610

研究成果の概要(和文):

T細胞に発現誘導される特異なインテグリン接着分子αEβ7(CD103)は、上皮細胞のE-カドヘリンに接着し、多様な機能を発現する。このCD103の誘導には、レクチンなどによるTGF-β受容体発現と、その下流に位置するSmad 2/3を介したシグナル伝達が必要で、細胞増殖能が低下、独特のサイトカイン発現プロフィールを示す事が明らかとなった。CD103+細胞群は、免疫制御と、免疫炎症の2面性な作用を持ち合わせていることから、それを制御している分子機序に関してさらなる検討が必要である。

研究成果の概要(英文):

Given the evidence that Eβ7(CD103) expressed on T cells is involved in adhesion with E-cadherin on epithelial cells, the CD103 molecule may play a wide variety role in cellular function. In this study, it has been shown that for induction of CD103, not only the expression of TGF-β receptor by lectin, but also signal transduction through Smad 2/3 is required. After expression of CD103, T cells become proliferate poor, and exhibit unique cytokine profile. Since CD103+ subset of cells can mediate immune-regulatory and immune-inflammatory function, farther investigation may be regained to dissect the signal lead to two distinct function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：膠原病・リウマチ学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・膠原病・アレルギー内科学

キーワード：自己免疫 上皮障害 カドヘリン インテグリン CD103

1. 研究開始当初の背景

CD103は、T細胞上に発現されるユニークなインテグリン分子で、αE鎖とβ7鎖によって構成されるヘテロダイマーである。生理学

的には、1)腸管上皮内に浸潤し免疫寛容や腸内からの病原体侵入阻止に関わるとされるCD8陽性のIntestinal Epithelial Lymphocyte (IEL)に発現される。2)近年注

目されている制御性T細胞 CD25+CD4+細胞の中で特に制御活性の高い細胞に発現される。一方で、病理学的には、3) 全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群を初めとする全身性自己免疫疾患などの上皮障害や、移植後 GVHD に CD103 陽性の CD8+細胞が関与する事が明らかとなっている。このように CD103 は、生理学的には免疫寛容や制御性T細胞に発現され免疫応答を負に制御する経路に関わるが、自己免疫疾患など免疫応答が活発となっている病理学的局面では、炎症やアポトーシスによって組織障害に関与するなど、CD103 分子は一見パラドキシカルな機能を担っている。しかしながら、それがどのようなメカニズムに基づいているのかは不明である。CD103 を介した機能をコントロールすることが可能となれば、自己免疫疾患の組織障害や移植拒絶反応を免疫寛容へと誘導したり、逆に免疫抑制がかかったがん個体において癌免疫を活性化することが可能となる。T 細胞上に発現されている CD103 リガンドは上皮細胞上の E-カドヘリンであり、これは生理学的にも、病理学的局面においても変わらない。したがって、CD103 の機能的多様性は、CD103-E-カドヘリン接着後のシグナルを解析する事によって明らかに出来る可能性がある。

2 . 研究の目的

本研究では、CD103-E-カドヘリン接着によってどのようなシグナルが伝達され、それがどのような機能発現に関わるのかを明らかにする事を目的とした。

これが明らかになれば、各機能と関連するシグナル伝達を阻害する薬剤の開発も可能となり、免疫寛容誘導、制御性T細胞誘導や、免疫活性化による組織障害の阻止に結びつくものと期待される。

3 . 研究の方法

1) 接着後のチロシンリン酸化 : CD103 導入細胞株、サイトカイン誘導した CD103+の制御性T細胞(CD25+CD127lowCD4+T細胞)、サイトカイン誘導した CD103+の細胞障害エフェクターT細胞 (CD8+T細胞) ならびに自己免疫疾患、移植後 GVHD 患者由来の CD103+T 細胞を用いて、原型ならびに各種ミュータント E -カドヘリン遺伝子導入 L-細胞との接着を行ない、そこで伝達されるシグナルをチロシンリン酸化を指標として解析する。

2) この系で明らかになったチロシンリン酸化分子を TOF-MS 法で同定。

3) 各分子の会合状況を免疫沈降法で解析し、各分子間の相互作用を明らかにする。

4) siRNA を用いたノックダウン法によって、同定分子の機能的役割を解析する。

5) 細胞機能と関連するシグナル伝達経路を同定し、そのキー分子に対するインヒビタを投与して、機能発現制御が可能か検討する。

6) この成果を基に、疾患患者由来 T 細胞の機能を修飾出来るか否か検討。

4 . 研究成果

T 細胞に発現誘導される特異なインテグリン接着分子 aEb7(CD103)が、上皮細胞の E-カドヘリンに接着する事を発見し、カドヘリンファミリー分子の同種細胞接着分子としての概念を打ち破る大きな発見となった。全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群の上皮障害や、間質性肺病変の肺胞上皮障害、慢性炎症性皮膚障害などにおいて、CD103 陽性 CD 8 細胞が、E-カドヘリン陽性上皮細胞と接着してアポトーシスを誘導し、上皮細胞障害を惹起する。

本研究では、接着後、細胞内にどのようなシグナルが伝達され、どのような細胞機能と関係しているかを明らかにすることを目的

とした。

CD103の誘導には、レクチンによるTGF-
受容体発現と、下流に位置する Smad 2/3
を介したシグナル伝達が必要で、それらによ
って細胞増殖能が低下、独特のサイトカイン
発現プロファイルを示すことが明らかとな
った。正常人T細胞における検討を基に、SLE
末梢血T細胞での異常を明らかにすることが
可能となる。同時に、CD103+細胞群が、免
疫制御と、免疫炎症の2面性な作用を持ち合
わせている事から、それを制御している分子
機序に関してさらなる検討が必要である。そ
の制御法が見いだされれば、新たな治療戦略
へつながる事が期待される。

5. 主な発表論文等

(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14件)

Ogawa H, Kameda H, Amano K, and Takeuchi T. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus* 査読有り 2010、162-169

Suzuki K, Kameda H, Kondo K, Tanaka Y, and Takeuchi T. Two cases of acute exacerbation of lupus manifestation after re-treatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 査読有り 2009、198-199

Suzuki K, Kameda H, Kondo K, Tanaka Y, and Takeuchi T. Sever acute thrombotic exacerbation in two cases with of

anti-phospholipid syndrome after retreatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 査読有り 48巻 2009、198-199

Tsuzaka K, Itami Y, Kumazawa C, Suzuki M, Setoyama Y, Yoshimoto K, Suzuki K, Abe T, and Takeuchi T. The conservative sequences in 3'UTR of TCR ζ mRNA regulate the production of TCR ζ and TCR/CD3 complex in SLE T cells. *Biochemical Biophysical Research Communications* 査読有り 367巻 2008、311-317

Suzuki K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Tsuzaka K, Abe T, Takeuchi T. Effect of Interleukin 2 on synthesis of B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF) in human peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine* 査読有り 44巻 2008、44-48

[学会発表](計2件)

竹内 勤 免疫難病における新しいターゲット分子と制御 第37回日本臨床免疫学会総会 シンポジウム3 2009.11.14 東京

K. Yoshimoto, C. Kumazawa, K. Tsuzaka, T. Abe, T. Takeuchi. The expression of an integrin E7 may induce abnormal T cell activation. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism 2008.6.14 フランス(パリ)

[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
なし

(1)研究代表者

竹内 勤 (TAKEUCHI TSUTOMU)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：5 0 1 7 9 6 1 0

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

亀田 秀人 (KAMEDA HIDE TO)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：0 0 2 6 5 7 9 5

吉本 桂子 (YOSHIMOTO KEIKO)
慶應義塾大学・医学部・研究員
研究者番号：2 0 3 8 3 2 9 2