

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08768

研究課題名(和文) アレルギー性気道炎症局所における制御性T細胞の機能維持機構の解明

研究課題名(英文) Role of Treg cells in the development of allergic airway inflammation

研究代表者

須藤 明 (Akira, Suto)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：50447306

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：アレルギー性気道炎症の抑制には制御性T(Treg)細胞の産生するIL-10が重要であり、転写因子c-MafがIL10遺伝子座に結合しIL-10の産生を正に制御することが示されているが、Treg細胞におけるIL-10産生制御の詳細は不明であった。本申請者は転写因子Sox4のC末端部位がプロテアソーム依存的なc-Mafの分解を促進し、Sox4欠損Treg細胞では転写因子c-Mafの発現とIL-10の産生が増強し、チリダニ誘発性気道アレルギー性炎症を惹起したTreg細胞特異的Sox4欠損マウスではTh2細胞分化が抑制され、気道の好酸球性炎症が抑制されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

気管支喘息は人口の約6%が罹患する最も有病率の高いアレルギー性呼吸器疾患である。吸入ステロイド薬に加え、IgE、IL-5、IL-4/IL-13、TSLPを標的とした抗体医薬が開発・臨床応用され、治療選択肢は増えたが、未だに治療困難な症例が多数存在する。本研究ではアレルギー性気道炎症局所に存在する制御性T細胞に発現するSox4がc-Mafの発現を抑制し、IL-10の産生を抑制することにより気管支喘息を増悪させることを明らかにした。これら結果は喘息の制御機構における新たな知見であり学術的・臨床的に意義の大きい研究と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Bronchial asthma is a chronic allergic inflammation of the airways and is characterized by infiltration of eosinophils and Th2 cells into the airways. It has been shown that IL-10 produced by regulatory T (Treg) cells plays an important role in suppressing allergic airway inflammation, and that the transcription factor c-Maf binds to the IL10 gene locus and positively regulates IL-10 production. However, the precise mechanisms of IL-10 production from Treg cells were still largely unknown. Here, we show that Sox4-deficient Treg cells enhance c-Maf expression and IL-10 production, and that the Treg-specific Sox4-deficient mice exhibited significantly lower Th2 cells and eosinophil infiltration into the airways upon allergic airway inflammation. The C-terminal of Sox4, which contains the PEST sequences, promotes proteasome-dependent degradation of c-Maf in Treg cells. These results add new insight into the mechanisms of Treg cell mediated suppression of allergic airway inflammation.

研究分野：アレルギー、自己免疫

キーワード：Sox4 c-Maf Asthma Treg

1. 研究開始当初の背景

気管支喘息は気道を場とした慢性アレルギー性炎症であり、気道への好酸球とリンパ球の浸潤、粘液過剰産生、気道過敏性亢進により特徴づけられる。アレルギー性気道炎症の誘導には Th2 細胞や 2 型自然リンパ球が中心的な役割を果たしている。そしてアレルギー性気道炎症の抑制にはサイトカイン IL-10 が重要な役割を果たしているが、CD4 陽性 T 細胞特異的 IL-10 欠損マウスでは気道の好酸球性炎症はむしろ改善してしまい(Makela. PNAS 2000)、制御性 T (Treg) 細胞特異的 IL-10 欠損マウスでは気道の Th2 サイトカインの分泌、抗酸球浸潤、気道抵抗が増悪することから、CD4 陽性 T 細胞全体ではなく Treg 細胞が産生する IL-10 がアレルギー性気道炎症の抑制に必要であることが示されている (Rutsov. Immunity 2008)。そして CD4 陽性 T 細胞において転写因子 c-Maf が IL-10 領域に結合しており、CD4 陽性 T 細胞や Treg 細胞の c-Maf の発現と IL-10 の発現が正に相関することから(Gabryšová. Nat Immunol. 2018)、気道の Treg 細胞に発現する c-Maf が IL-10 を誘導し、好酸球性気道炎症を抑制していると推察される。

一方、本申請者は Treg 細胞に SoxC ファミリー分子が発現していることを見出している。SoxC ファミリーは N 末に HMG ドメイン、C 末に転写活性化領域をもつ転写因子であり、Sox4, Sox11, Sox12 からなるが、CD4 陽性 T 細胞においては Sox11 の発現は認めず、Sox4 と Sox12 のみが発現している。本研究者は、Treg 細胞に Sox4 と Sox12 が発現しており、T 細胞受容体刺激により Sox12 の発現は上昇し、Sox4 の発現は低下することから、Sox4 と Sox12 は Treg 細胞において異なる役割を担っている可能性が高いことを見出している (J Exp Med, 2018)。他方、Sox4 については、1) Th2 細胞のマスター転写因子である GATA3 と結合することにより Th2 細胞分化を抑制し、T 細胞特異的に Sox4 を欠損するマウスではアレルギー性気道炎症が増悪すること (Kuwahara M. Nat Immunol 2012)、2) Foxp3 を一過性に発現したのちに Foxp3 発現が消失した exFoxp3 細胞に Sox4 が高発現していること (Komatsu N. Nat Med. 2014) が報告されているが、Sox4 の Treg 細胞における役割は未だ不明であった。

本申請者は予備実験にてチリダニ(HDM)誘発アレルギー性炎症を誘発した肺の Sox4 欠損 Treg 細胞の c-Maf の発現が上昇すること、および Sox4 を過剰発現した CD4 陽性 T 細胞において c-Maf の分解が亢進することを見出した。以上の背景から、気道の Treg 細胞に発現する Sox4 は c-Maf の分解を促進し、IL-10 の産生を抑制し、気道抗酸球浸潤を増悪させる可能性が示唆される。

2. 研究の目的

そこで本申請研究では、Treg 細胞特異的 Sox4 欠損マウスにおいて喘息モデルを解析することにより、「Sox4 が Treg 細胞において c-Maf の分解を促進することにより Treg 細胞の抑制機能を阻害している」との仮説を検証し、その分子機構を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

論文受理後報告する

4. 研究成果

論文受理後報告する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Suzuki Kazumasa, Suzuki Kotaro, Yabe Yoko, Iida Kazuma, Ishikawa Junichi, Makita Sohei, Kageyama Takahiro, Iwamoto Taro, Tanaka Shigeru, Yokota Masaya, Iwata Arifumi, Suto Akira, Nakajima Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 NF- B1 Contributes to Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation by Inducing V 4+V 4+ T17 Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2021.11.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kubota Akihiko, Suto Akira, Suga Kensuke, Iwata Arifumi, Tanaka Shigeru, Suzuki Kotaro, Kobayashi Yoshio, Nakajima Hiroshi	4. 巻 159
2. 論文標題 Inhibition of Interleukin-21 prolongs the survival through the promotion of wound healing after myocardial infarction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and Cellular Cardiology	6. 最初と最後の頁 48 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2021.06.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kato Manami, Ikeda Kei, Sugiyama Takahiro, Tanaka Shigeru, Iida Kazuma, Suga Kensuke, Nishimura Nozomi, Mimura Norihiro, Kasuya Tadamichi, Kumagai Takashi, Furuya Hiroki, Iwamoto Taro, Iwata Arifumi, Furuta Shunsuke, Suto Akira, Suzuki Kotaro, Kawakami Eiryu, Nakajima Hiroshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Associations of ultrasound-based inflammation patterns with peripheral innate lymphoid cell populations, serum cytokines/chemokines, and treatment response to methotrexate in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0252116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuta Masashi, Suzuki Kotaro, Kojima Shotaro, Yabe Yoko, Suzuki Kazumasa, Iida Kazuma, Yamada Hiroyuki, Makino Shinichi, Iwata Arifumi, Tanaka Shigeru, Iwamoto Taro, Suto Akira, Nakagomi Daiki, Wakashin Hidefumi, Maezawa Yuko, Maezawa Yoshiro, Takemoto Minoru, Asanuma Katsuhiko, Nakajima Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) expressed in podocytes attenuates glomerulonephritis and suppresses autoantibody production in an imiquimod-induced lupus model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lupus Science & Medicine	6. 最初と最後の頁 e000426 ~ e000426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/lupus-2020-000426	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suehiro Ken-Ichi, Suto Akira, Suga Kensuke, Furuya Hiroki, Iwata Arifumi, Iwamoto Taro, Tanaka Shigeru, Kageyama Takahiro, Suzuki Kotaro, Hirose Koichi, Lefebvre V?ronique, Nakajima Hiroshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Sox12 enhances Fbw7-mediated ubiquitination and degradation of GATA3 in Th2 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular & Molecular Immunology	6. 最初と最後の頁 1729 ~ 1738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41423-020-0384-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Suehiro KI, Suto A, Suga K, Furuya H, Iwata A, Iwamoto T, Tanaka S, Kageyama T, Suzuki K, Hirose K, Lefebvre V, Nakajima H.	4. 巻 39
2. 論文標題 Sox12 enhances Fbw7-mediated ubiquitination and degradation of GATA3 in Th2 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Mol Immunol.	6. 最初と最後の頁 1091-1099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41423-020-0384-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Makita Sohei, Takatori Hiroaki, Iwata Arifumi, Tanaka Shigeru, Furuta Shunsuke, Ikeda Kei, Suto Akira, Suzuki Kotaro, Ramos Silvia B. V., Nakajima Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 RNA-Binding Protein ZFP36L2 Downregulates Helios Expression and Suppresses the Function of Regulatory T Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.01291	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Makita S, Takatori H, Matsuki A, Kawashima H, Iwata A, Tanaka S, Nakagomi D, Oya Y, Matsumura R, Tamachi T, Suto A, Suzuki K, Hirose K, Nakajima H.	4. 巻 -
2. 論文標題 T-bet and STAT6 Coordinately Suppress the Development of IL-9-Mediated Atopic Dermatitis-Like Skin Inflammation in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol .	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2020.08.029.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学大学院医学研究院 アレルギー・臨床免疫学 研究業績
<http://www.m.chiba-u.jp/dept/allergy-clin-immunol/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田中 繁 (Shigeru Tanaka) (30822051)	千葉大学・医学部附属病院・助教 (12501)	
研究分担者	岩田 有史 (Arifumi Iwata) (90436353)	千葉大学・大学院医学研究院・助教 (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------