

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 6日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23791081

研究課題名（和文）リンパ球活性化マーカー TFL の免疫制御システムの解明

研究課題名（英文）Clarification of immune regulation system by lymphocyte activated marker TFL

研究代表者

皆川 健太郎 (Kentaro Minagawa)

神戸大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80432574

研究成果の概要（和文）：

我々は、新規のがん抑制遺伝子 TFL を同定し報告してきた。TFL 遺伝子欠損マウスの脾臓の T リンパ球を刺激すると IL-2 などのサイトカインが増加しており、実験的自己免疫性脳脊髄炎において TFL マウスが野生型のコントロールマウスに比べて脳炎発症が遷延していることが明らかとなった。さらに脳内に浸潤している CD4 陽性 T リンパ球は Th17 に多く偏りが認められ、TFL は IL-17 サイトカインの RNA レベルで分解制御していることも明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

We recently identified a novel gene, transformed follicular lymphoma (TFL). We established TFL KO mice. We generated an experimental model of autoimmune encephalitis using TFL KO mice. Brain inflammation in KO mice showing paralysis prolonged compared with wild mice. The lymphocyte subsets infiltrating in the brain were significantly shifted to Th17+.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

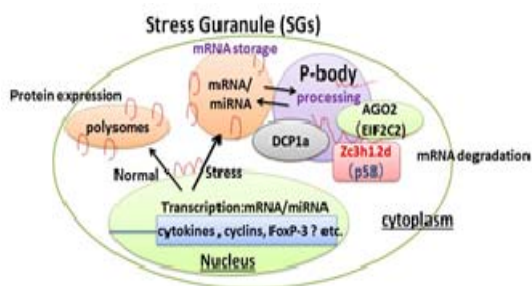
キーワード：血液免疫学

1. 研究開始当初の背景

転写因子による遺伝子発現制御および

びリン酸化やユビキチン化などによる蛋白質の翻訳後修飾に加えて蛋白質発現制御において転写後の mRNA プロ

セシング過程が重要であることが指摘されている (Nature Reviews Molecular Cell Biology 8:9, 2007)。事実マイクロ RNA などは主に mRNA の 3' UTR に結合しその発現調節を行っている。これら転写後調節を担う分子の多くは複合体を形成し Processing bodies (P-bodies) や Stress granules といった細胞質顆粒への局在を特徴とする。マクロファージや T リンパ球において免疫制御を司る TTP (Science 281:1001, 1998) やローキン (別名 Rc3h1) (Nature 435:452, 2005) などの RNA 結合タンパク質 (RNA binding protein; RBP) は CCCH (c3h) 型 Zn フィンガーマチーフを有し、TNF・や ICOS といった分子の mRNA の安定化を調節する。それらの RBP ノックアウトマウスは慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患を発症することが知られており CCCH(c3h) 型 Zn-finger マチーフを有する RBP の免疫制御における役割が重要であることが示唆される。



## 2. 研究の目的

我々はリンパ腫患者検体より新規リ

ンパ球活性化のマーカーである TFL を同定し、報告した。TFL はサイトカインなどの分子を RNA レベルで転写後調節することによりリンパ球の増殖やアポトーシスを制御する。我々の作成した TFLKO マウスでは実験的自己免疫脳脊髄炎が強く発症し、TFL の免疫制御のメカニズムに関心がもたれる。これから 2 年間の研究期間でさまざまな手法を用いてこれらの病態の分子メカニズムを明らかとする。TFL の炎症調節・免疫調節機構が明らかとなれば多くの炎症性疾患の治療に役立てることができる。

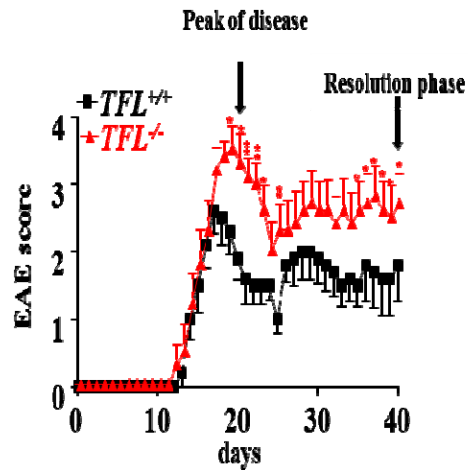
## 3. 研究の方法

TFLKO マウスを用いた実験的自己免疫脳脊髄炎の系において、エフェクターである T リンパ球と抗原提示細胞である樹状細胞および B リンパ球の様々なサイトカインを測定し TFL との関わりを明らかにすることにより自己免疫疾患における病態のメカニズムを明らかにする。同様の Th17 依存型の遅延型過敏症モデルも検討する。移植片対宿主病や関節炎誘導などの系も発症初期に Th17 が関与する報告もありそれぞれ検討を行う。マイクロ RNA や他の RNA 制御分子との関わりを調べるために、作成したモノクローナル抗体を用いて共役免疫沈降や RNA-IP などを行って網羅的または RT-PCR を用いた特異的なサイトカイン分子の結合を検討する。臨床検体を用いてリンパ腫の免疫染色なども行い、TFL の発現と予後など

の相関についても調べリンパ腫の診断時のマーカーとなるか検討を行う。

#### 4. 研究成果

TFL 遺伝子欠損マウスは上記の MCPiP 遺伝子欠損マウスと異なり、長期にわたり生存したが、脾臓の T リンパ球を刺激すると IL-2 などのサイトカインが増加していることがわかった。TFL の発現は獲得免疫の中心を担うリンパ球に多く発現していることより、TFL が自己免疫疾患に何らかの役割を果たしているのではと考えいくつかの実験を行ったところ、ヒトの多発性硬化症のモデルマウスとしてよく知られている実験的自己免疫性脳脊髄炎 ( Experimental autoimmune encephalitis: EAE) において TFL マウスが野生型のコントロールマウスに比べて脳炎発症 (四肢麻痺の程度) が遷延していることが明らかとなった。さらに脳内に浸潤している CD4 陽性 T リンパ球は Th サブセットの Th17 に多く偏りが認められ、Th17 細胞を脳内で多く維持することにより麻痺の遷延が起こっていることが予想された。また、TFL は IL-17 サイトカインの RNA レベルで分解制御していることも突き止めた。



#### 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)

[学会発表] (計 2 件)

1. 皆川 健太郎 A novel activated lymphocyte marker TFL is highly expressed in follicular lymphoma but less in DLBCL 第 73 回日本血液学会学術集会総会 2011 年 10 月 14 日 (金) ~ 16 日 (日) 名古屋国際会議場

2. 皆川 健太郎 A novel zinc finger protein TFL suppresses IL-17 dependent T-cell-mediated autoimmune disease 第 74 回日本血液学会学術集会総会 2012 年 10 月 19 日 (金) ~ 21 日 (日) 国立京都国際会館

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/im3/rinsyo/ketueki/introduction.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

皆川 健太郎 (Kentaro Minagawa)

神戸大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80432574