

【基盤研究(S)】

生物系（医歯薬学）



研究課題名 Pathogenic な免疫記憶の形成と維持機構の解明

千葉大学・大学院医学研究院・教授 なかやま としのり
中山 俊憲

研究課題番号：26221305 研究者番号：50237468

研究分野：基礎医学・免疫学

キーワード：免疫記憶、アレルギー・免疫関連疾患、獲得免疫、炎症、サイトカイン

【研究の背景・目的】

我々はこれまでに記憶 Th1/Th2 細胞の分化およびアレルギー性気道炎症（喘息）を制御する分子機構に関して、主に転写因子の役割に着目し、分子レベル、遺伝子レベル、クロマチンレベルでの研究を一貫して行ってきた。本研究では、免疫学領域で残されている一大テーマである免疫記憶（immunological memory）の形成と維持の分子機構に関する原理を明らかにする研究を行う。特に、「生体にとって有害な免疫記憶 T 細胞が分化し長期間維持される分子機構」をクロマチンレベルおよび生体レベルで解明する。実際には(1)我々が提唱している、アレルギーなどの Th2 病の発症に重要な“Pathogenic 記憶 Th2 細胞”（図 1）をモデル細胞にして、マスター転写因子やサイトカイン遺伝子の転写記憶（transcriptional memory）を担うエピジェネティック制御機構を解明する。(2) また、ポリコム及びトライソラックス分子群による記憶 T 細胞の機能変換・維持機構に関する解析を行う。(3) 環境因子（場）の解明と制御法の開発を目指す。

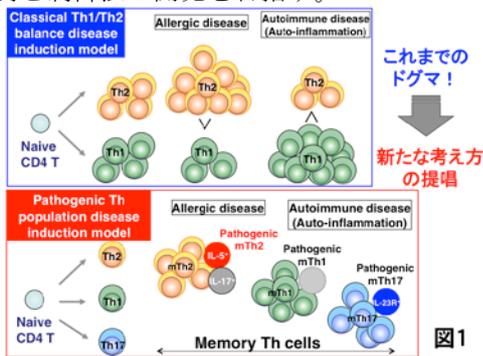


図1

【研究の方法】

3 点の研究を行う。(1)アレルギー性気道炎症を起こす“Pathogenic 記憶 Th2 細胞”の形成機構を解明するために、機能維持や可塑性（Plasticity）に関して ChIP-Seq 解析や RNA-Seq 解析などを用いたエピジェネティック解析を行う。IL-33 による Pathogenicity 誘導機構を解析するとともに、慢性副鼻腔炎患者でのポリコム中の記憶 T 細胞を用いてヒトの病巣の細胞で検証する。(図 2) (2) ポリコム及びトライソラックス分子群による記憶 T 細胞の機能変換・維持機構に関する解析では、EZH2 と Menin による記憶 Th1、Th2、Th17 細胞のサイトカイン産生機能発現と機能維持に関して、エピジェネティック解析を行う。(3) 記憶 Th 細胞の形成と維持を担う環境因子（場）の解明に関しては、記憶 Th2 細胞が集積した iBALT に焦

点を当て、多光子顕微鏡を用いた組織学的解析と共に、網羅的解析を組み合わせて記憶 Th2 細胞の形成と維持を担う機能分子の同定を行う。

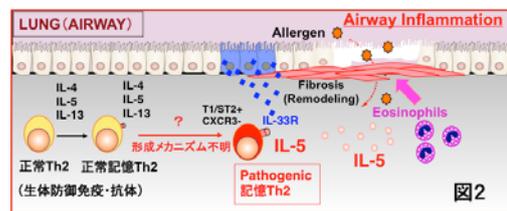


図2

【期待される成果と意義】

「免疫記憶」という免疫分野での大きなテーマに関して、その本質を分子レベル・クロマチンレベルで明らかにしようとすると同時に、Th1 病や Th2 病といわれる免疫関連疾患が“Pathogenic 記憶 Th1/Th2 細胞”で起こるといふ仮説を証明しようとする研究であり、学術的意義は大きいと考えている。患者の炎症組織の細胞を解析する計画で、Human Immunology に視点をおいた研究といえる。ヒトでの免疫記憶細胞の数や機能増強法が明らかになれば、より有用なワクチンの開発にも資する成果となる。この研究成果をもとに、新規ワクチンが開発されればその社会貢献上のインパクトは甚大である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Endo, Y., Nakayama, T. et al., Pathogenic memory type Th2 cells in allergic inflammation. *Trends Immunol.* 35(2): 69-78 (2014).
- Tumes, D. J., Nakayama, T. et al., The polycomb protein Ezh2 regulates differentiation and plasticity of CD4⁺ T helper type 1 and type 2 cells. *Immunity* 39(5): 819-832 (2013).
- Kuwahara, M., Nakayama, T. et al., The transcription factor Sox4 is a downstream target of signaling by the cytokine TGF-β and suppresses TH2 differentiation. *Nat. Immunol.* 13:778-786 (2012).

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度－30 年度
150,000 千円

【ホームページ等】

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/meneki/>