

木梨達雄

関西医科大学  
教授

### 接着制御シグナルの破綻と自己免疫疾患

#### § 1. 研究実施体制

##### (1)「木梨」グループ

(木梨サブグループ)

- ① 研究代表者:木梨達雄 (関西医科大学医学部、教授)
- ② 研究項目
  - ・胸腺選択過程における胸腺細胞の移動と抗原認識解析
  - ・末梢リンパ組織におけるナイーブ T 細胞と制御性 T 細胞の動態解析

##### (岡崎サブグループ)

- ①主たる共同研究者:岡崎和一 (関西医科大学医学部、教授)
- ② 研究項目
  - ・IgG4 関連全身疾患と接着制御分子の関連解析

##### (2)「片桐」グループ

- ① 主たる共同研究者:片桐晃子 (北里大学理学部生物科学科、教授)
- ② 研究項目
  - ・Rap1-RAPL-Mst1 シグナルによるリンパ球接着、移動、細胞極性の制御について分子基盤を明らかにし、免疫異常との関連をシグナル伝達制御の観点から解析する。

## § 2. 研究実施の概要

T 細胞は胸腺で分化・成熟する過程で選択を受け、自己・非自己の識別機能を獲得し、リンパ組織に移動し、異物に対して特異的な免疫反応を惹起しています。また、胸腺では選択の過程で制御性 T 細胞が発生し、末梢組織において自己組織に対する免疫反応を抑制する重要な働きをしています。私たちは免疫細胞の接着や移動に重要な働きをしている接着分子 LFA-1 の制御破綻がマウスにおいて自己免疫様病態を発症することを見出したことから、その原因解明とヒト疾患との関連を明らかにすることを本研究の目標にしています。

前年度までの研究から、LFA-1 の接着を制御する Rap1 の結合蛋白質 RAPL はリンパ球の増殖を負に制御し、その欠損がリンパ増殖性の自己免疫病を引き起こすこと、また、胸腺組織イメージングを樹立し、RAPL に会合する Mst1 が LFA-1 を介する接着によって自己抗原の認識に重要な役割を果たしていること、その破綻が胸腺細胞の選択異常になり自己抗体産生、多臓器にわたるリンパ球の浸潤をきたすことを明らかにしました。

今年度は、下記の項目について解析し結果を得ました。

1. 制御性 T 細胞機能と動態制御:末梢組織における Mst1 を欠損した制御性 T 細胞は T 細胞移入による大腸炎発症の抑制機能や試験管内での抗原特異的抑制機能が障害されていました。さらに、リンパ節組織におけるイメージングを樹立して制御性 T 細胞の抗原特異的抑制過程を可視化し解析しました。その結果、抗原特異的 T 細胞は抗原提示細胞と接触後、安定した接着を形成するのに対して、正常な制御性 T 細胞は抗原提示細胞と頻回に接触しながら活発に移動していました。Mst1 欠損制御性 T 細胞では接触および移動が低下していました。さらに抗原特異的接着構造である免疫シナプスの形成にも異常が見られました。これらのことから Mst1 が欠損すると制御性 T 細胞の抗原認識にかかわる接着動態に異常があり、末梢性寛容が破綻していると考えられます。また今回、リンパ組織内における T 細胞の高速な移動に T 細胞の LFA-1 と樹状細胞の ICAM-1 が必要であることが明らかになりました。

2. ヒト自己免疫疾患 IgG4 関連疾患: IgG4 関連疾患は高 IgG4 抗体価と複数の臓器にわたる炎症などを特徴とし Mst1 欠損マウスにおこる病態と類似した病態をしめすことから RAPL 遺伝子、Mst1 遺伝子のメチル化の解析を行っています。RAPL, Mst1 遺伝子プロモーター領域にはメチル化されうる多数の CpG がクラスターを形成しています。IgG4 関連疾患として診断された自己免疫性膵炎およびの末梢血 DNA サンプルを用いて RAPL 遺伝子、Mst1 遺伝子のプロモーター領域のメチル化解析を行った結果、IgG4 関連疾患と診断された自己免疫性膵炎のうち膵外病変をもつ患者で有意に高いことがわかりました。比較対象疾患として慢性関節リウマチ患者由来サンプルの解析が進行しています。

3. Rap1 シグナル下流分子の解析: Rap1 のエフェクター分子 RAPL, Mst1 を介するシグナルは LFA-1 接着性の亢進および移動に適した細胞形態変化を誘導します。これまでの解析から Rap1 の新たなターゲットとして filamin を同定してリンパ球と血管内皮との接着過程で停止接着を誘導するのに重要であることを見出しました。また、Mst1 の新たなターゲットとして細胞内輸送にかかわる蛋白質を同定し、その制御機構を明らかにしました。

### § 3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

##### 論文詳細情報(国内)

1. 植田祥啓、木梨達雄 Mst1 による胸腺細胞のインテグリン接着制御と選択機構 医学のあゆみ Vol.247, No6, 565-566 2013

##### 論文詳細情報(国際)

1. Tomiyama T, Ueda Y, Katakai T, Kondo N, Okazaki K, Kinashi T. Antigen-specific suppression and immunological synapse formation by regulatory T cells require the mst1 kinase. *PLoS ONE*. 2013 Sep 9;8(9):e73874. (Doi:10.1371/journal.pone.0073874.)
2. Katakai T, Habiro K, Kinashi T. Dendritic Cells Regulate High-Speed Interstitial T Cell Migration in the Lymph Node via LFA-1/ICAM-1. *J Immunol*. 191(3):1188-99. 2013 (Doi:10.4049/jimmunol.1300739.)
3. Koyabu M, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukata N, Kusuda T, Miyoshi H, Yoshida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possible Involvement of Foxp3(+) Regulatory T Cells in the Development of Immune-Mediated Pancreatitis in MRL/Mp Mice Treated with Polyinosinic:Polycytidylic Acid. *Int J Rheumatol*. 2013 ; 2013:367325. (Doi: 10.1155/2013/367325.)
4. Sumimoto K, Uchida K, Mitsuyama T, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Tomiyama T, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort. *Pancreatology* 2013 ; 13 : 230-7. (Doi: 10.1016/j.pan.2013.02.010.)
5. Fukui Y, Uchida K, Sumimoto K, Kusuda T, Miyoshi H, Koyabu M, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, Kwon AH, Okazaki K. The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol* 2013 ; 48 : 751-61. (Doi: 10.1007/s00535-012-0677-x.)