

論 文 内 容 要 旨

題 目

NF- κ B2 Controls the Migratory Activity of Memory T Cells by Regulating Expression of CXCR4 in a Mouse Model of Sjögren's Syndrome

(シェーグレン症候群モデルマウスにおいて、NF- κ B2はCXCR4の発現調節を介してメモリーT細胞の遊走活性を制御する)

著 者

黒澤 実愛

内容要旨

T細胞におけるケモカインシグナルの異常は標的臓器への遊走を促し、自己免疫疾患の原因となる。しかしながら、自己免疫反応を引き起こすケモカインや受容体、T細胞分画に関しては不明な点が多い。本研究では、自己免疫疾患の一つであるシェーグレン症候群の疾患モデルである aly/aly マウス (NF- κ B-inducing kinase遺伝子点変異マウス) を用いて、T細胞の自己免疫反応におけるCXCL12とその受容体であるCXCR4の役割を解析した。

aly/aly マウスの唾液腺におけるT細胞の免疫学的表現型を解析した。*in vitro*では、いくつかのケモカインに対するT細胞の遊走能をmigration assayを用いて検討した。また、ケモカインや受容体、TGF β 受容体などの発現を定量RT-PCR及びフローサイトメトリーを用いて解析した。加えて、CXCR4のアンタゴニストであるAMD3100を aly/aly マウスに投与し、自己免疫疾患の発症抑制効果を検討した。

*in vitro*において、 aly/aly マウスのeffector memory T細胞(TEM)はCXCL12に対する遊走活性が対照マウスと比較して有意に高いことが分かった。また、 aly/aly マウスにおいて標的細胞である唾液腺細胞からCXCL12が多く発現していることを確認した。一方で、 aly/aly マウスはNF- κ B2シグナルに異常を有するが、NF- κ B1シグナル障害を有するマウスではCXCL12に対する高い遊走能は認めなかった。加えて、 aly/aly マウスのTEMにおいてTGF β 受容体 I と II が強発現していた。さらに、CXCR4のアンタゴニストであるAMD3100投与によってTEMの浸潤を抑制することによって、 aly/aly マウスにおける自己免疫疾患を抑制した。

以上の結果から、NF- κ B2シグナルはTGF/TGF β 依存的なCXCL12/CXCR4シグナルを介して、標的臓器へのT細胞の遊走を制御していることが示唆された。また、これらのシグナルが治療の標的シグナルとなる可能性が示された。