

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	佐藤 勇 樹
論文審査担当者	主 査 竹 下 敏 一 副 査 菅 野 祐 幸・駒 津 光 久
論文題目	Bach2 Controls Homeostasis of Eosinophils by Restricting the Type-2 Helper Function of T Cells. (転写因子 Bach2 によるヘルパーT細胞を介した好酸球増多機構の解明)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】</p> <p>転写因子 Bach2 は、basic region-leucine zipper 構造を介して、二量体を形成し、Maf recognition element (MARE) を認識して結合する抑制性転写因子である。Bach2 は形質細胞分化における抗体遺伝子のクラススイッチ組み換えや体細胞超変異に重要な役割を果たす。近年、Bach2 は CD4 陽性 T 細胞の分化や機能を制御しており、抑制性 T 細胞 (Treg 細胞) の分化に重要であることが報告されている。Bach2 欠損マウスは、重篤な肺胞タンパク症を発症することから、Bach2 は肺胞マクロファージの機能発現に関与していると考えられている。このような報告から Bach2 は多様な免疫細胞の分化や機能の制御に重要であると考えられる。しかし、Bach2 が顆粒球、特に好酸球の分化や増殖に与える影響の詳細は不明である。本研究では、Bach2 欠損マウスを解析することにより、Bach2 が好酸球の分化や増殖に与える影響の解明を目指す。</p> <p>【材料及び方法】</p> <p>Bach2 欠損マウスの脾臓、骨髄、末梢血の血球系細胞をフローサイトメトリーで解析した。Bach2 欠損マウスで認められた好酸球の増加のメカニズムを解明するため、CD45.2 陽性 Bach2 欠損マウスの骨髄有核細胞と CD45.1/CD45.2 野生型マウスの骨髄有核細胞を、野生型レシピエントマウスに移植した。T 細胞、B 細胞を欠損する Recombination-activating gene 2 (Rag2) 欠損マウスを用いて、Rag2/Bach2 二重欠損 (double knock out: dKO) マウスを作成し、脾臓・骨髄の好酸球をフローサイトメトリーで解析した。野生型マウスと Bach2 欠損マウスの血漿中の IL-5 の濃度を ELISA 法により測定した。</p> <p>【結果】</p> <p>Bach2 欠損マウスの組織では、野生型マウスに比較して FSCmid、SSChigh の集団が多く認められた。これらの細胞は好酸球の細胞表面マーカーである CCR3、SiglecF が陽性であり、形態学的特徴もあわせて好酸球が増加していると判断された。骨髄移植マウスの解析では、Bach2 欠損マウス骨髄細胞由来の好酸球数と野生型マウス由来の好酸球数に有意差は認められなかった。Bach2 欠損マウスと比較して、dKO マウスの脾臓や骨髄の好酸球数は低下しており、野生型マウスと同程度であった。さらに Bach2 欠損マウスの末梢血中の IL-5 の濃度は野生型と比較して、有意に増加していた。</p> <p>【結論】</p> <p>フローサイトメトリーの結果から、Bach2 欠損マウスは複数の臓器で好酸球の増加を示した。しかし、骨髄移植マウスの解析から、Bach2 欠損マウスの好酸球の増加は細胞自律的ではないと考えられる。近年、Bach2 ノックアウトマウスの CD4 陽性 T 細胞は、IL-4 や IL-5、IL-13 などのヘルパーT細胞 II 型 (Th2) サイトカインの発現が強く認められると報告されており、T 細胞を欠損する dKO マウスでは好酸球の増加は認められなかったことから、Bach2 欠損マウスで認められた好酸球増加は、Bach2 細胞自律性ではなく、Bach2 を欠損した Th2 細胞のサイトカイン発現の変化によるものと考えられる。Bach2 は T 細胞介して好酸球の増殖を制御していると考えられ、転写因子 Bach2 の変異は喘息などの好酸球が病態にかかわる疾患や一部の原因不明の好酸球増多症のリスクファクターである可能性が示唆される。</p>

