

Title	Development of Colitis in Signal Transducers and Activators of Transcription 6-Deficient T-Cell Receptor α -Deficient Mice : A Potential Role of Signal Transducers and Activators of Transcription 6-Independent Interleukin-4 Signaling for the Generation of
Author(s)	奥田, 佳子
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43866
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照 ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	奥 田 佳 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 17587 号
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Development of Colitis in Signal Transducers and Activators of Transcription 6-Deficient T-Cell Receptor α -Deficient Mice : A Potential Role of Signal Transducers and Activators of Transcription 6-Independent Interleukin-4 Signaling for the Generation of Th2-Biased Pathological CD4 ⁺ β β T cells (STAT6 欠損 TCR $\alpha^{-/-}$ マウスにおける慢性大腸炎の発症 : Th2 型 CD4 ⁺ β β T cells の STAT6 非依存的 IL-4 シグナル伝達経路の可能性)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二 (副査) 教授 松澤 佑次 教授 宮坂 昌之

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

T 細胞受容体 α 鎖ノックアウトマウス (TCR $\alpha^{-/-}$) は生後 8-10 週にてヒトの炎症性腸疾患 (IBD) 類似の慢性大腸炎を発症することが知られている。下痢、血便、体重減少、脱肛などの症状を示し、著明な大腸の腫脹の他に脾腫、腸間膜リンパ節など末梢リンパ節の腫大を伴う。このマウスでは TCR α 鎖を持たず、TCR β 鎖のみを発現する Th2 型 CD4⁺ β β T cell の増殖が認められることが特徴である。このユニークな細胞集団が TCR $\alpha^{-/-}$ マウスの IBD の主因となり、この細胞集団の産生する IL-4 を IL-4 抗体でブロックすると、慢性大腸炎の発症が抑制されることを、我々はこれまでに報告してきた。

一方、Signal transducers and activators of transcription 6 (STAT6) は IL-4 のシグナルを伝達する転写因子として知られている。STAT6 $^{-/-}$ マウスの解析ではナイーブ T 細胞からの Th2 細胞の分化の阻害や、IL-4 産生の大幅な低下、B 細胞における IgG1 や IgE へのクラススイッチ障害、MHC class II や CD23 といった IL-4 によって制御される分子の発現の低下が認められ、STAT6 は IL-4 にとって非常に決定的なシグナル伝達因子であることが確かめられた。そこで我々はこの Th2 型の疾患モデルマウスを用いて、Th2 型 CD4⁺ β β T cell の分化と慢性大腸炎の発症における STAT6 の主要性について検討した。

【方法】

TCR $\alpha^{-/-}$ マウスと STAT6 $^{-/-}$ マウスの交配により TCR $\alpha^{-/-}$ × STAT6 $^{-/-}$ ダブルノックアウトマウスを作製し、Th2 型の慢性大腸炎の発症と Th2 型 CD4⁺ β β T cell の分化、IL-4 の産生について検討した。

【結果】

1. まず IBD を発症した TCR $\alpha^{-/-}$ マウスの CD4⁺ β β T cell において STAT6 が IL-4 シグナルの介在を行っているかどうか検討した。IL-4 で刺激した CD4⁺ β β T cell には STAT6 のリン酸化が認められた。以上より CD4⁺ β β T cell において STAT6 が IL-4 シグナルの介在を行っていることが示唆された。

2. $\text{TCR}\alpha^{-/-}\times\text{STAT6}^{-/-}$ ダブルノックアウトマウスは体重減少、下痢、血便などを示し、大腸の腫脹、炎症細胞の浸潤など IBD を発症した。その重症度は従来の $\text{TCR}\alpha^{-/-}$ マウスと比較して減ずることはなかった。
 3. $\text{TCR}\alpha^{-/-}\times\text{STAT6}^{-/-}$ ダブルノックアウトマウスでも $\text{TCR}\alpha^{-/-}$ マウスと同等の $\text{CD4}^{+}\beta\beta\text{T cell}$ の増加が認められ、その増加は慢性大腸炎の組織学的な重症度と関連した。
 4. IBD を発症した $\text{TCR}\alpha^{-/-}\times\text{STAT6}^{-/-}$ ダブルノックアウトマウスより採取した STAT6 欠損 $\text{CD4}^{+}\beta\beta\text{T cell}$ は STAT6 を欠損しているにも関わらず、IL-4 を産生し、Th2 細胞に分化した。IL-4 の産生は従来の $\text{TCR}\alpha^{-/-}$ マウスと有意差は認められなかった。
 5. $\text{TCR}\alpha^{-/-}\times\text{STAT6}^{-/-}$ ダブルノックアウトマウスに抗 IL-4 抗体を投与すると IBD の発症が抑制された。
- すなわち、 STAT6 の欠損は IBD の発症や $\text{CD4}^{+}\beta\beta\text{T cell}$ の Th2 細胞への分化に対して何ら障害を与えなかったが、IL-4 をブロックすると IBD の発症が抑制された。このことから、 $\text{TCR}\alpha^{-/-}\times\text{STAT6}^{-/-}$ ダブルノックアウトの状況下で病態形成に関与している Th2 型の STAT6 欠損 $\text{CD4}^{+}\beta\beta\text{T cell}$ において、 STAT6 非依存的 IL-4 シグナル伝達経路が重要な役割を果たしていることが示唆された。

【総括】

近年、新たな知見として Th1、Th2 の分化を制御する因子として、それぞれ STAT4-T bet 経路、 STAT6-GATA-3 経路が脚光を浴びている。しかしながら、 $\text{TCR}\alpha^{-/-}\times\text{STAT6}^{-/-}$ ダブルノックアウトマウスでは Th2 型の大腸炎の発症や STAT6 欠損 $\text{CD4}^{+}\beta\beta\text{T cell}$ の Th2 細胞への分化において STAT6 非依存的 IL-4 シグナル伝達経路が重要な役割を果たしていることが示唆された。

Th2 分化に重要な役割を果たす GATA-3 の関与はいまのところ、この STAT6 非依存的 IL-4 シグナル伝達経路の最有力候補であり、我々の preliminary な実験においてその発現が認められているが、一方 GATA-3 以外の因子の存在と関与も否定できない。

生命現象の常として生命体の根幹に関わる事象については複数の経路が用意され、疾患に影響を及ぼす例が散見される。今後、このマウスモデルを用いることによって更に新たな IL-4 シグナル伝達経路の解明とその病態形成への関与について解析を行いたいと考える。

論文審査の結果の要旨

アレルギー性疾患や自己免疫性疾患の発症メカニズムについては未だ不明な点が数多く残されているが、Th2 への分化のキーとみられる IL-4 のシグナル伝達経路の解明はそのメカニズムを知る一助となると思われる。

本研究では Th2 型慢性大腸炎を発症する $\text{TCR}\alpha^{-/-}$ ノックアウトマウスを用いて IL-4 の主要なシグナル伝達因子である STAT6 をノックアウトしたにもかかわらず大腸炎の発症や $\text{CD4}^{+}\beta\beta\text{T cell}$ の Th2 への分化が抑制されないことを明らかにし、かつ、抗 IL-4 抗体の投与が $\text{TCR}\alpha^{-/-}$ ノックアウトマウス同様、 $\text{TCR}\alpha^{-/-}\times\text{STAT6}^{-/-}$ ダブルノックアウトマウスの腸炎抑制に有効であることを示した。すなわち、 $\text{TCR}\alpha^{-/-}\times\text{STAT6}^{-/-}$ ダブルノックアウトマウスにおいて STAT6 非依存的 IL-4 シグナル伝達経路が重要な役割を果たしていることが示唆された。

マウスを用いた実験では Th2 への分化に関与する因子として STAT6-GATA-3 経路が脚光を浴びているが、より複雑なヒトの系での解明には更に様々なアプローチが必要となると思われる。新たな IL-4 のシグナル伝達経路の可能性を示し、かつ、その解明に有用な動物モデルを確立した意義は大きく、本研究は学位論文に値する。