

Title	BATF2 inhibits immunopathological Th17 responses by suppressing Il23a expression during Trypanosoma cruzi infection
Author(s)	北田, 祥子
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61571
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	北田 祥子
論文題名 Title	BATF2 inhibits immunopathological Th17 responses by suppressing <i>Il23a</i> expression during <i>Trypanosoma cruzi</i> infection (<i>Trypanosoma cruzi</i> 感染時にマクロファージに発現する転写因子BATF2は、 <i>Il23a</i> の発現を抑制することにより組織破壊惹起性Th17応答を負に制御する)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>ラテンアメリカの風土病であるシャーガス病は、細胞内寄生原虫<i>Trypanosoma cruzi</i>感染により引き起こされる感染症である。感染者は世界で700~800万人、死亡者は年間12,000人と推定されている。近年、ヒトの移動の増加および異常気象などによる環境変化に伴い、北アメリカおよびヨーロッパ地域におけるシャーガス病患者の増加が問題となっている。感染者の多くは、無症状のまま慢性期へと移行し、心疾患や消化器疾患を発症し、重症の場合は死に至る。<i>T. cruzi</i>感染慢性期においては効果的な治療法がなく、新規の治療法開発が望まれている。</p> <p>私たちはこれまでに、<i>T. cruzi</i>感染した自然免疫細胞において、IFN-γ依存的に転写因子BATF2が発現することを見出していたが、<i>T. cruzi</i>感染時の免疫応答におけるBATF2の役割については明らかになっていなかった。そこで、シャーガス病の新規治療法開発に関する基礎基盤提供を目指し、<i>T. cruzi</i>感染時における<i>Batf2</i>の機能解析を行った。</p>	
<p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>転写因子BATF2の機能を明らかにするため、野生型および<i>Batf2</i>^{-/-}マウスに<i>T. cruzi</i>を感染させ、脾臓および肝臓からCD4⁺T細胞を回収し、IFN-γおよびIL-17の産生を測定した。その結果、IFN-γ産生には差がない一方、野生型マウスに比べ<i>Batf2</i>^{-/-}マウスでは、IL-17の産生が顕著に増加していた。また、<i>Batf2</i>^{-/-}マウスでは野生型マウスに比べ、心臓、肝臓、血液中の<i>T. cruzi</i>の数が顕著に減少する一方、血清中の組織損傷マーカー（AST, CK, CRE）の値が顕著に上昇することが明らかとなった。次に、BATF2によるTh17応答抑制のメカニズムを明らかにするため、<i>Batf2</i>^{-/-}マウスと野生型マウスの骨髄からマクロファージ（BMMϕ）を誘導し、IFN-γで前処理を行ったのちLPSで4時間刺激し、RNA-seq解析を行った。その結果、<i>Batf2</i>^{-/-}BMMϕでは野生型BMMϕと比較して、Th17細胞の活性化に関与する<i>Il23a</i>の発現が上昇していることを見出した。また、<i>T. cruzi</i>を感染させた<i>Batf2</i>^{-/-}BMMϕでは野生型BMMϕと比較して、IL-23の産生が顕著に増加していた。<i>Batf2</i>^{-/-}マウスにおけるTh17応答の促進が、自然免疫細胞におけるIL-23産生増加に起因しているかを明らかにするため、<i>Batf2</i>^{-/-}<i>Il23a</i>^{-/-}マウスを作製した。<i>T. cruzi</i>感染を行った<i>Batf2</i>^{-/-}<i>Il23a</i>^{-/-}マウスでは、<i>Batf2</i>欠損に伴うTh17応答の促進、<i>T. cruzi</i>数の減少、組織損傷マーカーの上昇が抑制されることが示された。さらに、BATF2による<i>Il23a</i>の発現抑制分子メカニズムの解明を試みた。BATF2が転写因子c-Junと結合すること、c-Jun/ATF2ヘテロダイマーが<i>Il23a</i>の発現誘導に関与することが報告されているため、ルシフェラーゼアッセイにより、BATF2が、c-Jun/ATF2ヘテロダイマー依存的な<i>Il23a</i>プロモーター活性に影響を及ぼすかを調べた。その結果、BATF2がc-Jun/ATF2ヘテロダイマー依存的な<i>Il23a</i>プロモーターの活性化を抑制することが明らかになった。さらに、HEK293細胞にBATF2, c-Jun, ATF2を発現させ、抗c-Jun抗体で免疫沈降を行った結果、BATF2存在下では、c-JunはBATF2と優位に結合し、c-Jun/ATF2ヘテロダイマーの形成が阻害されることが明らかになった。</p>	
<p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p><i>T. cruzi</i>感染時にIFN-γ依存的に自然免疫細胞に発現が誘導される転写因子BATF2は、c-Junと直接結合し、c-Jun/ATF2ヘテロダイマー依存的な<i>Il23a</i>の発現を負に抑制することにより、組織破壊を惹起するTh17応答を抑制することで生体防御に機能することが示された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 北田 祥子	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 竹田 潔
	副 査 大阪大学教授 山本 雅裕
	副 査 大阪大学教授 長澤 丘司
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>シャーガス病を引き起こす<i>Trypanosoma cruzi</i>感染に対する免疫応答では、細胞内寄生性微生物に対する免疫応答で重要な役割を担うIFN-γ産生性のTh1細胞と<i>T. cruzi</i>の排除に重要な役割を担うIL-17などを産生するTh17細胞が必須である。Th1/Th17応答は<i>T. cruzi</i>感染に重要であるが、一方で、その過剰応答が様々な免疫病態を引き起こすため、感染に際しTh1/Th17応答は絶妙に制御されている。しかし、適切なTh1/Th17応答を維持するメカニズムは不明であった。本論文では、<i>T. cruzi</i>感染時に自然免疫細胞においてIFN-γ依存的に誘導される転写因子BATF2が、c-Jun/ATF2のヘテロ二量体形成を阻害することで、<i>Il23a</i>の発現を負に制御し、Th17応答を制御していることを明らかにした。つまり、原虫感染に対する過剰免疫応答を抑制するメカニズムを発見するとともに、その抑制メカニズムも解明した。この成果は、シャーガス病の新規治療法開発への新たな基礎基盤の提供に繋がる有益なものである。よって、本論文は学位の授与に値すると考えられる。</p>	