The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Slc3a2 Mediates Branched-Chain Amino-Acid-Dependent Maintenance of Regulatory T Cells
Author(s)	池田, 佳世
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70664
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）池田　佳世

		（職）	氏　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	竹田　潔
	副　査	大阪大学教授	石井　優
	副　査	大阪大学教授	荒瀬　尚

論文審査の結果の要旨

制御性Ｔ細胞は周囲の栄養環境、代謝状態を鋭敏に感知し、高い増殖能を保っているがその機序は不明であった。本研究は、分枝鎖アミノ酸減量食を与えて飼育したマウスの解析により、分枝鎖アミノ酸、特にイソロイシンが制御性Ｔ細胞の増殖と、mTOR経路の活性化を介した免疫抑制能の維持に必須であることを示した。イソロイシンの取り込みにかかわるアミノ酸トランスポーターは複数存在するが、制御性Ｔ細胞特異的に*Slc3a2*を欠失させたコンディショナルノックアウトマウスが、イソロイシン減量食で飼育したマウスと同様の表現型を呈することを明らかにすることで、制御性Ｔ細胞におけるイソロイシンの取り込みにはSlc3a2が重要であることを示した。制御性Ｔ細胞が生体内で高い増殖能を示す機序の一部を明らかにした重要性や新規性などから申請者は博士(医学)の学位授与に値すると考えられる

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	池田　佳世
論文題名 Title	Slc3a2 Mediates Branched-Chain Amino-Acid-Dependent Maintenance of Regulatory T Cells (Slc3a2は分枝鎖アミノ酸依存的な制御性Ｔ細胞の維持に関与する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

Foxp3陽性の制御性Ｔ細胞（Treg）は免疫応答を抑制するT細胞のサブセットであり、様々な自己免疫疾患との関連が示されている。Tregは生体内で高い増殖能を示すが、その機序について不明な点が多い。Tregは周囲の栄養環境から強く影響を受けることが知られており、栄養源としてグルコースや脂肪酸の必要性が指摘されている。また、過去の研究でグルタミンやロイシンをはじめとするアミノ酸がT細胞の分化に関与していることが示されているが、分化した後のTregとのかかわりは不明であった。そこで今回我々は、アミノ酸、特に分枝鎖アミノ酸とTregとの関連を検討することを目的として実験を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

分枝鎖アミノ酸それぞれ一種類を減量したイソロイシン（Ile）減量食、ロイシン(Leu)減量食、バリン減量食で２週間飼育したマウスの脾臓を解析した結果、IFN-γ+, IL-17+, IL-10+ CD4+ T 細胞の数は変わらなかったが、Tregの増殖能の低下および数の減少を認めた。特にIle減量食ではTregの減少が顕著であり大腸、小腸でもTregの減少がみられた。Ile欠損はTregへの分化、アポトーシスには影響を与えず、Tregの増殖を抑制していることが明らかとなった。アミノ酸、特に分枝鎖アミノ酸はmTORシグナルを活性化することが知られている。そこで、Ile減量がmTORシグナルに与える影響について解析を行った。Ile減量食群の脾臓のTregでは、コントロール群に比べて、mTOR経路の重要なシグナルであるp70S6Kのリン酸化が低下していた。また*in vitro*においてIleまたはLeuを添加することによりTregにおいてはmTORシグナルのリン酸化が誘導されたが、Foxp3- CD4+ T細胞では誘導されず、Tregでは、他のＴ細胞のサブセットに比べてmTORの活性化にIle、Leuが重要であると考えられた。Ile欠損食で飼育したマウスのTregは減少しているだけでなく、免疫抑制能に必須なCTLA-4, GITRの発現も低下していた。*In vitro*でT細胞と共培養して検討したところ、Ile減量群のTregの抑制能は低下していた。抑制能の低下を反映してこのマウスはDSS誘発腸炎モデルにおいて重篤な腸炎症状を呈した。IleがTregの増殖、維持にかかわる機序を明らかにするため、分枝鎖アミノ酸の輸送にかかわる遺伝子の発現を解析したところ、Tregでは、それ以外のＴ細胞サブセットと比較してSlc3a2の発現が非常に高かった。そこで、TregにおけるSlc3a2の役割を解析するため、TregでSlc3a2を特異的にノックアウトしたマウスを作製した。このマウスのTregはIle欠損群のマウスと同様に増殖能が低下しており、脾臓、大腸においてTregの減少を認めた。このTregではイソロイシンの取り込みが阻害されており、細胞内のIle濃度も低下していた。そしてこのTregではIle、Leu刺激によって誘導されるmTORC1シグナルの活性化が阻害されていた。mTORC1はＴ細胞の代謝状態を制御していることが知られている。そこでこのTregにおいてミトコンドリア呼吸能および解糖系のパラメータを解析すると、通常のTregと比べて代謝状態が変化していた。さらに、このマウスのTregはIle減量食群のTregと同様に免疫抑制能は低下していた。このマウスは肉眼的には健康であったが、40週齢以上での組織を検討したところ、胃、唾液腺、甲状腺、膵臓など種々の臓器でリンパ球浸潤を認めた。以上よりSlc3a2はTregの機能に必須であると考えられた。

〔総　括(Conclusion)〕

Slc3a2を介して取り込まれた分枝鎖アミノ酸がmTOR経路のシグナルを活性化させることにより、生体内でのTregの増殖能および免疫抑制能を制御していることが明らかとなった。