

IL-27/IL-27受容体シグナルによる免疫応答制御機構の解析

研究課題名：サイトカイン受容体による初期Th1誘導機構の解明

佐賀大学医学部 教授
吉田 裕樹

● 研究のねらい

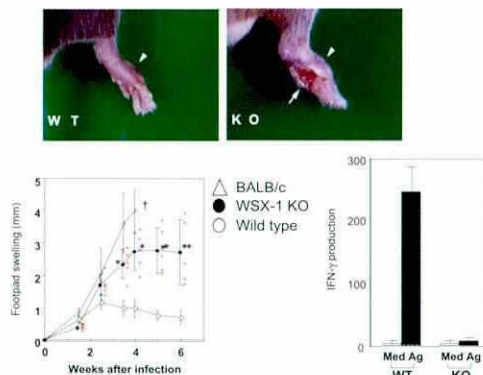
Tリンパ球のうち、CD4陽性細胞は、サイトカインと呼ばれる物質を産生する事により免疫反応を調節する役割を持っている。CD4陽性T細胞が初めて抗原刺激を受けると、Th1あるいはTh2と呼ばれるサイトカインの産生パターンが異なる二つの細胞集団を形成する様に性質が変化(分化)していく。Th1細胞群は主としてIFN- γ を産生することによりマクロファージの活性化を引き起こし、細胞性免疫により細胞内寄生病原体に対する免疫反応などに関与する。Th2細胞群はIL-4などのサイトカインを産生し、B細胞による抗体産生を調節して抗体による液性免疫を担い、またIgE型抗体産生を高めることによりマスト細胞の活性化を介して腸管内寄生虫の排除に関わる。Th1/Th2への細胞の分化にはサイトカインが重要な役割を果たしており、IL-12がTh1への分化を、IL-4がTh2への分化を誘導する。IL-12はp35とp40という二つの分子からなる“composite cytokine”で、Th1分化に最も重要なサイトカインとされてきたが、近年、IL-27とIL-23という二つの新たなcomposite cytokineが発見され、IL-12サイトカインファミリーを形成することが明らかになった。本研究では、IL-27受容体(WSX-1分子)遺伝子を欠損するWSX-1ノックアウトマウスを解析することにより、新規IL-12関連サイトカインIL-27の役割を明らかにすることを目的とし、さらにIL-27/WSX-1のシグナルと病態とのかかわりの解明や治療への応用を目指している。

● 研究結果と考察

IL-27/WSX-1シグナルによるTh1分化開始の分子機構

WSX-1ノックアウトマウスでは、CD4陽性細胞によるIFN- γ 産生が低下しておりTh1への分化障害が認められた。さらに詳細な解析により、活性化初期のCD4陽性細胞によるIFN- γ 産生は低下しているものの完全に分化したTh1細胞によるIFN- γ 産生は正常である事を見出した。このことは、WSX-1が単にIFN- γ 産生に重要であるというだけではなく、細胞の活性化初期におけるIFN- γ 産生/Th1への分化を決定付ける重要な分子であることを示唆していると考えられた。WSX-1受容体下流のシグナル伝達経路を解析したところ、IL-27刺激により転写因子STAT1が活性化し、引き続いてTh1分化に重要な役割を果たすTh1細胞特異的転写因子T-betの発現が上昇することが分かった。T-betの活性化は、CD4陽性細胞にIL-12受容体 β 2鎖の発現を誘導することから、CD4陽性細胞はまずIL-27/WSX-1の刺激を受けて初めてIL-12に反応できるようになり、引き続いてIL-12刺激によりIFN- γ 産生/Th1分化が開始されるという経路が明らかになった。IL-27がIL-12よりも早期にTh1への分化を決定付けるという考えは、IL-12よりも早期にIL-27が産生されるという報告によっても支持されている。また、WSX-1欠損によりIFN- γ 産生、すなわちTh1への分化が障害されるため、IFN- γ によるマクロファージの活性化が重要である*Leishmania major*の排除が障害を受け(図1)、逆にTh2反応が亢進するために腸管内寄生虫*Trichuris muris*の排除が亢進することがわかった。

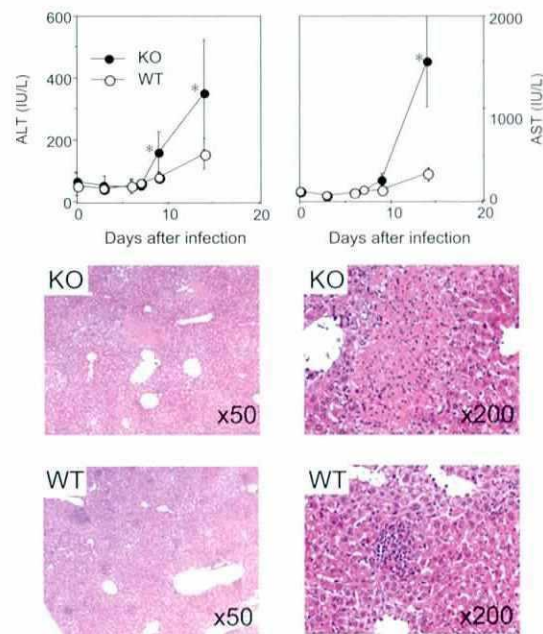
WSX-1欠損マウス(KO)における原虫*L. major*に対する抵抗性の減弱とIFN- γ 産生低下(図1)



● IL-27/WSX-1シグナルによる炎症性サイトカイン産生抑制

一連の感染実験の過程で、WSX-1欠損マウスは原虫*Trypanosoma cruzi*や*Toxoplasma gondii*に感受性が高まっていることが分かった。ところが、予想されたIFN- γ 産生低下は認められず、むしろIFN- γ を含めてTNF- α 、IL-1、IL-6などのさまざまな炎症性サイトカインが過剰に産生され、このために肝細胞壊死による致死的な肝障害をきたしていることが分かった(図2)。炎症性サイトカインは、CD4陽性細胞のみならず、マクロファージやNKT細胞と呼ばれる特殊なリンパ球によっても過剰に産生されていた。また、ヒトの肝炎のモデルとされるレクチン(Con A)投与による肝障害の実験でも、WSX-1欠損マウスにおいてはCon A感受性が高まっており、少量のCon A投与により、過剰な炎症性サイトカイン産生と致死的な肝障害が生じた。これらの結果は、IL-27/WSX-1シグナルが過剰な炎症や免疫反応、細胞の活性化を抑制する働きを持っていることを示している。

WSX-1欠損マウス(KO)における原虫
*T. cruzi*感染による致死的肝障害(図2)



● 今後の展望

WSX-1欠損マウスの解析により、IL-27/WSX-1シグナルには、免疫反応誘導と免疫反応抑制の相反する二つの役割があることが明らかになった。IL-12関連サイトカインは、時間経過に沿った使い分けにより、免疫反応の開始から終息までを巧みにコントロールしているものと推察される。IL-27/WSX-1による免疫反応抑制機構の分子メカニズムには不明な点が多いが、今後の研究を通じてその詳細が解明されることにより、IL-27/WSX-1シグナルを人為的に制御することによる感染症や自己免疫疾患の新規治療法、さらには、SARSウイルス肺炎やエンドトキシンショックなど、炎症性サイトカインの過剰産生による致死的病態に対する新規治療法が見出されることが期待される。

主要業績リスト

1. Artis, D., A. Villarino, M. Silverman, W. He, E. M. Thornton, S. Mu, S. Summer, T. M. Covey, E. Huang, H. Yoshida, G. Koretzky, M. Goldschmidt, G. D. Wu, F. d. Sauvage, H. R. P. Miller, C. J. M. Saris, P. Scott, and C. A. Hunter. The IL-27 Receptor (WSX-1) Is an Inhibitor of Innate and Adaptive Elements of Type 2 Immunity. *J Immunol* in press.
2. Bancroft, A. J., N. E. Humphreys, J. J. Worthington, H. Yoshida, and R. K. Grencis. 2004. WSX-1: A Key Role in Induction of Chronic Intestinal Nematode Infection. *J Immunol* 172:7635.
3. Yamanaka, A., S. Hamano, Y. Miyazaki, K. Ishii, A. Takeda, T. W. Mak, K. Himeno, A. Yoshimura, and H. Yoshida. 2004. Hyperproduction of Proinflammatory Cytokines by WSX-1-Deficient NKT Cells in Concanavalin A-Induced Hepatitis. *J Immunol* 172:3590.

4. Hamano, S., K. Himeno, Y. Miyazaki, K. Ishii, A. Yamanaka, A. Takeda, M. Zhang, H. Hisaeda, T. W. Mak, A. Yoshimura, and H. Yoshida. 2003. WSX-1 Is Required for Resistance to Trypanosoma cruzi Infection by Regulation of Proinflammatory Cytokine Production. *Immunity* 19:657.
5. Villarino, A., L. Hibbert, L. Lieberman, E. Wilson, T. Mak, H. Yoshida, R. A. Kastelein, C. Saris, and C. A. Hunter. 2003. The IL-27R (WSX-1) Is Required to Suppress T Cell Hyperactivity during Infection. *Immunity* 19:645.
6. Takeda, A., S. Hamano, A. Yamanaka, T. Hanada, T. Ishibashi, T. W. Mak, A. Yoshimura, and H. Yoshida. 2003. Cutting Edge: Role of IL-27/WSX-1 Signaling for Induction of T-Bet Through Activation of STAT1 During Initial Th1 Commitment. *J Immunol* 170:4886.
7. Hanada, T., H. Yoshida, S. Kato, K. Tanaka, K. Masutani, J. Tsukada, Y. Nomura, H. Mimata, M. Kubo, and A. Yoshimura. 2003. Suppressor of cytokine signaling-1 is essential for suppressing dendritic cell activation and systemic autoimmunity. *Immunity* 19:437.