

News Letter

自治医科大学地域医療オープンラボ

Vol.54, Feb, 2012

いつかは臨床応用へ ～基礎研究へのお誘い～

大学院本務教員（生化学講座・病態生化学部門） 柏田 正樹

平成 23 年 9 月より基礎系大学院本務教員として、生化学講座病態生化学部門に着任しました柏田正樹といたします。高度な臨床的医療技術を持ち、地域医療に貢献できる医師を養成することが自治医科大学の使命ですが、同時に医療の現場に還元できる臨床あるいは基礎研究活動を行うことも重要な使命です。私は基礎医学の教育と研究を通じ、これらに貢献したいと思います。どうぞよろしくお願いたします。本稿では基礎研究へのお誘いということで、私の経験と研究内容を紹介させていただきます。一人でも多くの方が基礎研究に興味を持たれ、研究に参加していただけたら幸いです。



私はニューヨークのコロンビア大学で Postdoc、Research Scientist として、その後「マジソン郡の橋」や「フィールド・オブ・ドリームズ」の舞台となった中西部の田舎にあるアイオワ大学で Junior Faculty (Associate) と Assistant Professor として、全く異なる環境で免疫分野の研究にドブプリとつかって来ました。多くの方が海外研究留学をされるとと思いますが、単に研究手法や知識を身につけるために留学するのではなく、留学した国や町が好きになって帰国する（帰国したくない？）ことが一番大事かもしれません。研究手法や知識を身につけるための留学ならば、国内にも多くのすばらしい研究室があります。せっかくの海外在住ですから、いろいろな国の人や文化に接し、日本ではあまりできないことを積極的に経験することも大事だと思います（ただし「遊学」はオススメしません）。

— 最近の研究紹介 —

免疫学の中でも免疫細胞の分化、発生機構や、機能発現機構、免疫組織（器官）の形成機構に関する研究は、免疫学の基礎となる分野であると同時に、免疫系が関与する病態の理解のために必要不可欠です。私は主にリンパ球の分化、エフェクター機能発現の分子機構とアレルギー発症機構に興味を持っています。私は、アレルギー反応の主役と考えられている Interleukin-4 (IL-4) のシグナル伝達や IgE 産生機構について研究している過程で、以前は免疫学者からは見向きもされなかった転写因子 NFIL3/E4BP4 の免疫系における重要性を見だし、種々の免疫細胞の分化や機能発現にかかわっていることを見つけてきました。

NFIL3 は、アデノウイルスの E4 遺伝子の転写抑制因子 E4BP4 として同定され、それ自身の発現が概日リズムを示すことから、時間生物学の分野で多くの研究がなされてきました。また IL-3 遺伝子の転写活性化因子としても同定されましたが、ごく最近まで免疫学の分野において NFIL3 に関する論文はほとんどありませんでした。NFIL3 については最近の総説を参考にしてください¹⁾。ほぼ時期を同じくして私達のグループを含む3つのグループで、NFIL3 遺伝子のノックアウト (KO) マウスが作成され、論文が発表されました。他の2グループは、NFIL3 がナチュラルキラー (NK) 細胞の分化において、未熟 NK 細胞の分化に必須であることを報告しましたが^{2,3)}、私達は IL-4 により誘導された NFIL3 が B 細胞において IgE クラススイッチングを制御していることを報告しました⁴⁾。

さらに T 細胞における NFIL3 の機能を調べたところ、NFIL3 は IL-13, IL-5, IL-4 など Th2 サイトカイン遺伝子の転写を調節していることを明らかにしました⁵⁾。そのことから KO マウスでは I 型アレルギー反応性の亢進が予想されました。実際、気道炎症（喘息）モデルでは、好酸球など気道内浸潤炎症細胞の増加、気道粘液分泌の増加、杯細胞過形成など、Th2 サイトカインの産生上昇との相関が見られましたが、予想外に気道抵抗性の上昇は全く見られませんでした。今後、気道平滑筋細胞など免疫細胞以外における NFIL3 の

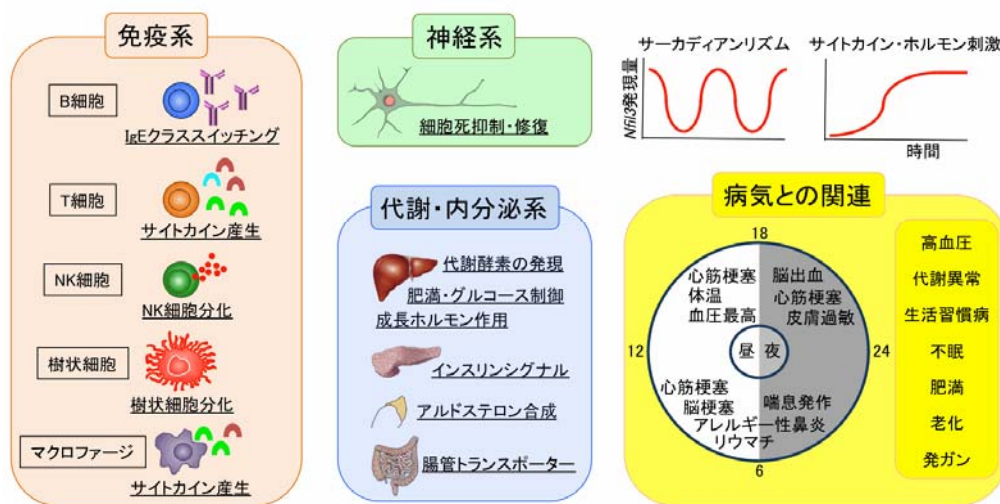
機能解析や、他の Th2 サイトカイン産生細胞である肥満細胞や好塩基球において、NFIL3 による Th2 サイトカイン遺伝子発現機構を解析することも重要です。

NK 細胞の多くは骨髄で分化し末梢へ移動します。NFIL3 KO マウスではリンパ球前駆細胞 CLP が正常数存在しましたが、NK 細胞にコミットされた最も初期段階の pre-pro NK 細胞がほとんど存在しないことから、NFIL3 は骨髄由来 NK 細胞の分化決定に必須な転写因子であることを最近明らかにしました。さらに胸腺由来 NK 細胞の分化や多くのエフェクター機能（Granzyme B の発現や細胞溶解性脱顆粒反応など）には NFIL3 は必要ではないが、IL-13 や GM-CSF の産生に関与していることを明らかにしました。即ち NFIL3 は Th2 細胞以外の細胞でも Th2 サイトカイン産生などの機能発現に重要な役割を持つことを示しています。

私達はリンパ球（B、T、そして NK 細胞）以外の免疫細胞でも、NFIL3 の機能を見いだしています。樹状細胞（DC）は、免疫寛容に働く一方、T 細胞に抗原を提示する抗原提示細胞として重要な働きを持つ細胞です。NFIL3 はいくつかの DC サブセットのうち CD8α⁺ DC（MHC クラス I を介したクロスプレゼンテーションを行う）の分化制御に必須であることを明らかにしました⁶⁾。さらに KO マウスの腸管マクロファージでは、IL-12 など炎症性サイトカインの産生亢進が見られ、クローン病や潰瘍性大腸炎など炎症性腸疾患の患者では、NFIL3 の発現が優位に低下していることから、NFIL3 は腸管において抗炎症性に働いていることを示しました⁷⁾。

最後に NFIL3 の役割と病気との関連について図にまとめました。NFIL3 は時計遺伝子の一つですから、概日リズムを示す病気、例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、心筋梗塞などの心疾患や脳卒中など多くの病気の発症に関わっている可能性があります。さらに概日リズムを示す代謝酵素発現や摂食制御などにも NFIL3 が関与していることが示唆されていることから、代謝性疾患や生活習慣病にも関与していると思われる。私は NFIL3 という多機能な分子がどのような仕組みで病気発症に関わっているのかを、分子レベルで明らかにすることによって将来的に臨床応用につながる研究を展開して行きたいと思えます。私の研究に興味のある方、質問、サジェスションなどがある方は是非ご連絡ください（masaki-k@jichi.ac.jp）。

転写因子NFIL3/E4BP4の多彩な機能



- (参考)
1. Male et al., *Trends Immunol.*, doi:10.1016/j.it.2011.10.002 (2011)
 2. Gascoyne et al., *Nat. Immunol.*, **10**, 1118 (2009)
 3. Kamizono et al., *J. Exp. Med.*, **206**, 2977 (2009)
 4. Kashiwada et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 821 (2010)
 5. Kashiwada et al., *EMBO J.*, **30**, 2071 (2011)
 6. Kashiwada et al., *Blood*, **117**, 6193 (2011)
 7. Kobayashi et al., *J. Immunol.*, **186**, 4649 (2011)

【発行】自治医科大学大学院医学研究科
地域医療オープン・ラボ運営委員会

事務局 大学事務部学事課 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
TEL 0285-58-7477/FAX 0285-44-3625/e-mail openlabo@jichi.ac.jp
<http://www.jichi.ac.jp/graduate/index.htm>