

萌芽的研究(2)

大学院医学研究院

教授

徳久剛史

好酸球活性化制御システムの開発

900 0 492 180 0 148 80

徳久剛史 大学院医学研究科・教授

BCL6 や BAZF の転写抑制機序の解析

幡野雅彦 大学院医学研究科・助教授

BCL6 のアセチル化に關与するリジン基の同定

岡田誠治 大学院医学研究科・助教授

BCL6 による好酸球活性化の制御

3

萌芽的研究(2) 12877036

研究実績の概要

アレルギー性炎症の慢性化には好酸球の関与が大きいことや、この好酸球の活性化には IL-5 が大きな役割をしていることがすでに明らかにされている。しかし、IL-5 の産生制御を含めた好酸球の機能抑制機序はいまだ明らかでない。私達は、胚中心におけるメモリー B 細胞分化に必須な転写抑制因子である BCL6 の機能解析から、BCL6 欠損 (KO) マウスが著しい好酸球性炎症を起こすことや、その標的遺伝子の一つが IL-5 遺伝子であることを見いだしている。そこで本研究では、BCL6 を用いた生体レベルでの好酸球性炎症抑制システムの開発を試みた。その結果、BCL6-KO マウス由来の T 細胞を抗 CD3 抗体で刺激すると IL-5 の異常産生増強が見られたことから、この IL-5 の産生異常が BCL6-KO マウスに見られる好酸球性炎症の主な原因であることが示唆された。そこでつぎに、T 細胞でのみ BCL6 を強発現するトランスジェニック (Ick-BCL6) マウスを作製し、そのマウス由来の脾臓 T 細胞を抗 CD3 抗体で刺激すると、IL-5 の産生が著しく抑制されることを明らかにした。さらに、この Ick-BCL6 マウスと BCL6-KO マウスを交配して、T 細胞でのみ BCL6 の発現が見られる BCL6-KO マウス (レスキューマウス) を作製したところ、BCL6-KO マウスに見られた好酸球性炎症が全く見られなくなった。上記の結果から、BCL6-KO マウスに見られる好酸球性炎症の主な原因が、IL-5 の過剰産生を含む T 細胞の機能異常によることを明らかにした。さらに、遺伝子治療モデルを作製するために、ウイルスベクターに BCL6 を組み込んだ発現ベクターを作製し、In vitro 系でこのウイルスの T 細胞への感染を確認している。これらの研究成果から、これまでのアレルギー研究では創造できないような抗慢性アレルギー疾患の遺伝子治療法の開発が期待される。