

審査の結果の要旨

氏名 河野正憲

本研究は、SLE および複数の自己免疫疾患、代謝疾患の疾患感受性遺伝子である *JAZF1* 遺伝子の免疫学的機能を明らかにするため、*Jazf1* レポーターマウス、*Jazf1* 欠損マウスを用いた検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウスにおいて *Jazf1* 遺伝子は末梢で誘導される制御性 T 細胞、type 1 regulatory T cell (Tr1 細胞)である CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T 細胞において特異的に高発現すること、および *Jazf1eGFP* マウスを用いた検討により、CD4<sup>+</sup>*Jazf1eGFP*<sup>+</sup> T 細胞は CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T 細胞に特徴的な *Lag3*、*Egr2* 遺伝子発現を呈すること明らかにした。
2. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T 細胞における *Jazf1* 遺伝子の果たす役割を明らかにするため、*Jazf1eGFP* マウスの脾細胞から CD4<sup>+</sup> T 細胞を分離し、*Jazf1eGFP* 陽性細胞と陰性細胞を分取した。興味深いことに *Il10* 発現は CD4<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup>*Jazf1eGFP*<sup>+</sup> 細胞で最も高く、CD4<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T 細胞における *Jazf1* 発現は著しく *Il10* 発現を低下させることを示した。
3. *Egr2* の強制発現は CD4<sup>+</sup> T 細胞において IL-10 産生を誘導することが知られている。*Egr2* 発現による *Jazf1* への影響を評価するため、レトロウイルスベクター pMIG-*Egr2* を用いて CD4<sup>+</sup> T 細胞に *Egr2* を強制発現させた。*Egr2* 発現 GFP 陽性の CD4<sup>+</sup> T 細胞は *Il10* 及び *Prdm1* を高発現していたが *Jazf1* 発現は有意な変化を認めなかった。さらに抗 *Egr2* 抗体を用いた ChIP sequence 解析でも *Jazf1* 領域にピークは検出されないことから、*Jazf1* 発現は *Egr2* による制御は受けないことが示された。
4. IL-27 を添加した *in vitro* Tr1 誘導条件における検討を行った結果、Tr1 細胞誘導条件においては *Il10* のみならず *Egr2* 発現が誘導されたが、*Jazf1* 発現は逆に抑制された。さらに CD4<sup>+</sup> T 細胞に pMIG-*Jazf1* ベクターを導入し Tr1 誘導条件で培養すると、予想された如く *Jazf1* 強制発現により *Il10* 発現が強く抑制された。以上のことより、*Jazf1* は IL-10 を高産生する Tr1 細胞において IL-10 産生を抑制的に制御することが示された。
5. *Jazf1* 欠損マウスを用いた検討により、Tr1 細胞誘導条件において *Jazf1* 欠損は *Egr2* 発現に影響を与えないものの、*Prdm1* 及び *Il10* mRNA 発現が著明に亢進したことから、*Jazf1* 欠損が Tr1 細胞の IL-10 産生を亢進させることが示された。
6. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>LAG3<sup>+</sup> T 細胞を用いた ChIP 解析において *Jazf1* は *Prdm1* のプロモーター領域に結合すること、また *Il10* においてはプロモーター領域のみならずエンハンサー及びイントロン領域にも結合したことから、*Jazf1* は *Il10* を直接かつ *Prdm1* 発現を介して二次的に制御していることが示唆された。
7. イミキモド誘発ループモデルマウスでは *Jazf1* 欠損マウスにおいて SLE の ds-DNA 抗体価が上昇、タンパク尿が悪化傾向を示した。*Jazf1* 欠損がループ様病態の悪化に

寄与すると考えられた。

以上、本論文は自己免疫疾患の感受性遺伝子 *JAZF1* が、マウスにおいて Tr1 細胞の *Il10* 発現を抑制する働きを持っていることを明らかとした。さらに *Jazf1* の欠損が SLE 病態悪化に寄与する可能性を示した。本研究はこれまで免疫学的機序が不明であった *Jazf1* 遺伝子の機能を初めて明らかとした。*JAZF1* がヒト SLE の疾患感受性遺伝子であること、また CD4<sup>+</sup> T 細胞において発現が低下することが SLE のリスクになることから、CD4<sup>+</sup> T 細胞における *Jazf1* 遺伝子に関する更なる検討が SLE 病態の解明、新規治療ターゲットの発見に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。