

## 第 43 回日本小児感染症学会教育講演

## 炎症の発現・制御におけるサイトカインシグナル伝達\*

松川 昭博\*\*

## はじめに

小児の死亡原因の第 1 位は感染症である (図 1)。感染に対する生体の防御手段が免疫であり、免疫の表現型を炎症と呼ぶ。炎症反応は、人類が生きていくうえで必須の生体反応であり、一連の反応経路が密接にリンクして増幅されるシステムからなっている。しかし、過剰なあるいは長期にわたる炎症反応は組織や臓器の機能を損なうため、生体にとってむしろ有害である。そのため、炎症反応は厳密に制御される必要がある。炎症反応は、細胞外 (炎症メディエーター)、細胞表面 (レセプター)、細胞内 (シグナル伝達)、核内 (転写因子) で制御される (図 2)。本稿では、C 型肝

炎や自己免疫性肝炎モデルとして用いられる Concanavalin A (ConA) 誘導肝炎モデルを用いて、細胞内シグナル伝達抑制機構による炎症制御を紹介する。

## I. SOCS (suppressor of cytokine signaling)

サイトカイン情報は、シグナル伝達経路により核内に伝達される。JAK/STAT (janus kinase/signal transducer and activator of transcription) 経路は代表的なサイトカインシグナル伝達経路である。サイトカインが受容体に結合すると受容体は重合し、JAK が活性化され、次に転写因子 STAT を活性化する。活性化した STAT はダイマーを形成して核内に移行し、遺伝子プロモーターに結合して

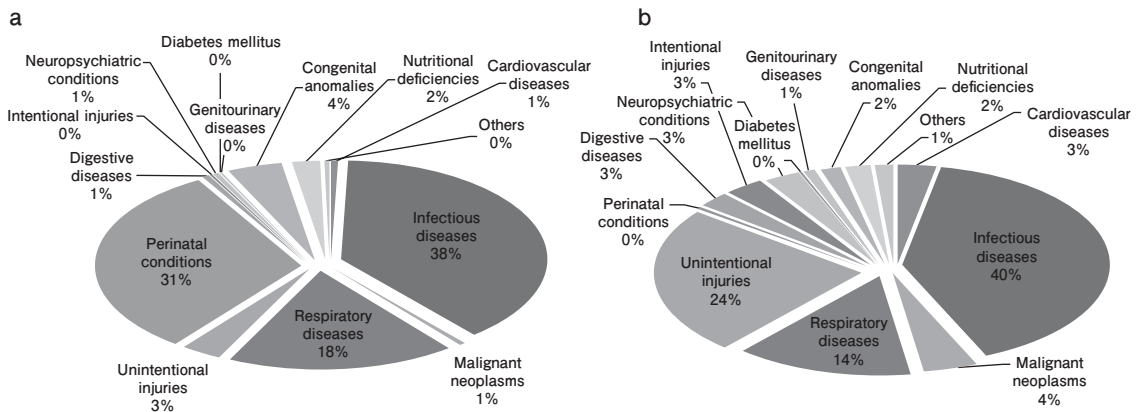


図 1 小児の死因分類

a : 0~4 歳, b : 5~14 歳 (WHO 2008 より)

\* Cytokine signaling in the development and regulation of inflammation

\*\* 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学 (免疫病理) Akihiro Matsukawa  
[〒 700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1]

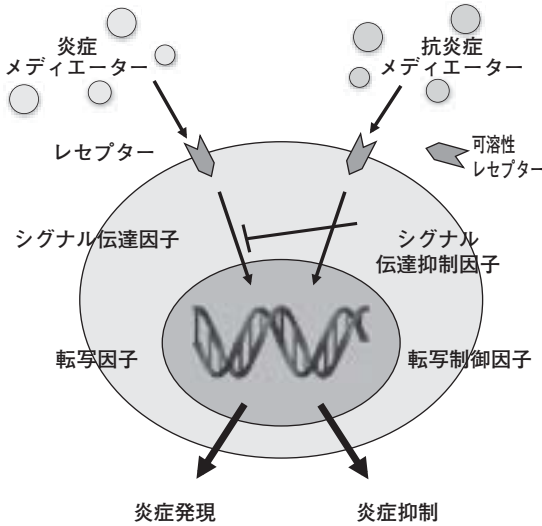


図 2 炎症の多段階調節機構

細胞増殖, 生存, 機能発現にかかわるさまざまな遺伝子発現を誘導する. このとき, JAK/STAT 経路の抑制に働く SOCS 因子も産生され, サイトカインシグナル伝達の負の制御因子として免疫応答の制御に重要な役割を果たしている<sup>1)</sup>. SOCS は, ① STAT のサイトカインレセプターへの移動を阻止, ② JAK のキナーゼ活性を阻止, ③ サイトカインレセプターや JAK をプロテアソームで分解することでサイトカイン情報を抑制する (図 3). SOCS は 8 つのファミリー (CIS と SOCS1-7) からなる. なかでも, SOCS3・SOCS5 はそれぞれ Th2・Th1 細胞に発現し, Th1・Th2 反応を抑制して免疫応答を調整することが知られている<sup>2)</sup>. ConA 肝炎では, Th1 反応により肝傷害が誘導される. われわれは, T 細胞特異的 SOCS3 過剰発現マウス (cSOCS3TG マウス), あるいは SOCS5 過剰発現マウス (cSOCS5TG マウス) を用いて, これらシグナル伝達抑制因子の役割を明らかにした.

ConA 静脈内投与によって惹起される肝炎は, cSOCS3TG マウスで著しく改善した. 一方, cSOCS5TG マウスでは変化はみられなかった (図 4). 肝炎の軽減に一致して cSOCS3TG マウスでは肝細胞のアポトーシスは有意に減少し, アポトーシスを誘導するカスパーゼ 3/8/9 の活性は低下

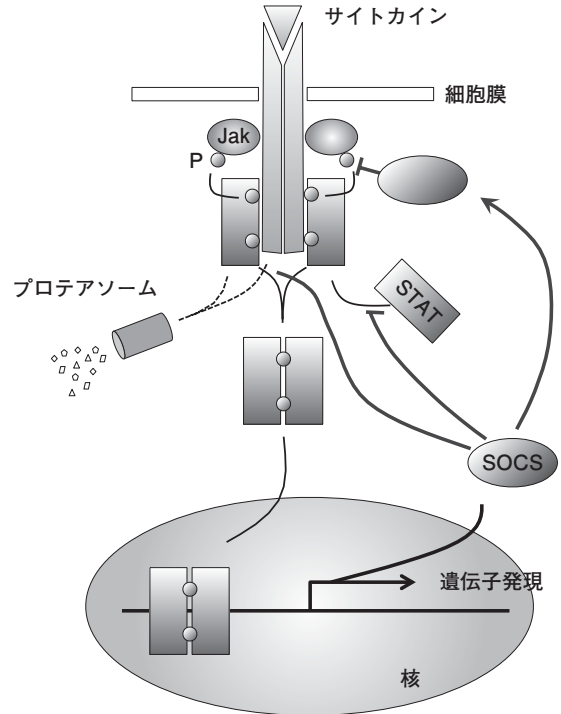


図 3 JAK/STAT 経路と SOCS

した. 肝傷害に働くサイトカイン (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) やケモカイン (CXCL9, CXCL10) の発現は有意に低下し, 肝臓内の活性化 CD4<sup>+</sup>T 細胞の数は減少し, Th1 細胞のマーカーである T-bet の発現は減弱した. NKT 細胞や CD8<sup>+</sup>T 細胞も有意に減少し, 肝細胞傷害に直接関与するパーフォリンやグランザイム B の発現量も減弱していた (図 5). 以上より, T 細胞に SOCS3 が過剰発現すると, 生体内での Th1 反応が抑制されて肝炎は軽減することが明らかになった<sup>3)</sup>.

## II. Sprouty/Spred (sprouty-related EVH1-domain-containing protein)

もう一つのシグナル伝達経路として, MAPK (mitogen-activated protein kinase) 経路がある. MAPK 経路は ERK (extracellular signal-regulated kinase)-1/2, JNK (c-jun N-terminal kinase), p38 経路からなる<sup>4)</sup>. ERK1/2 は, MAPK ファミリーのなかで最初に同定された古典的 MAPK である. 成長因子やサイトカイン・ケモカインが受容体に

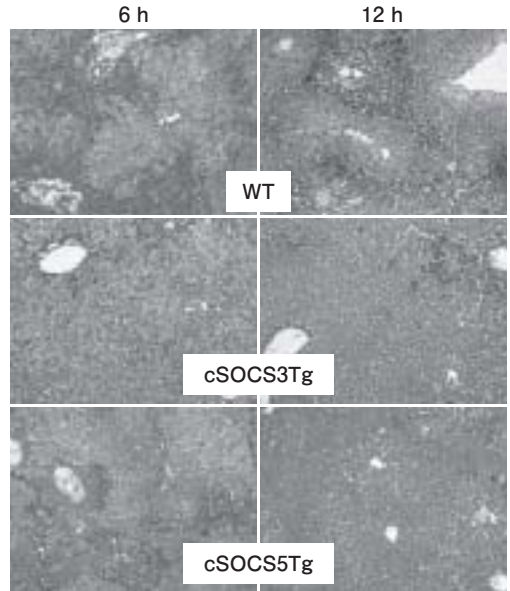
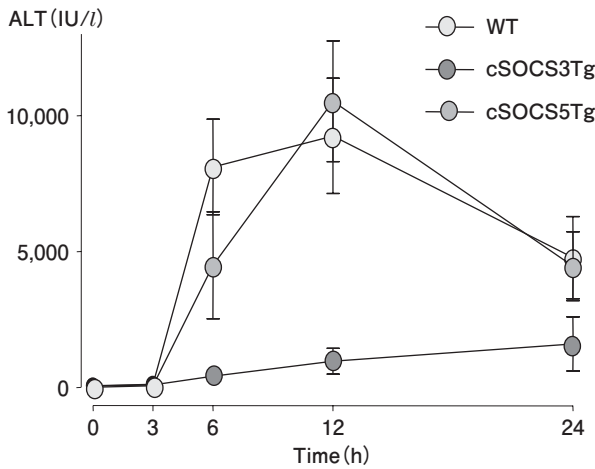


図 4 ConA 肝炎と SOCS3/5 (文献 3) より引用, 改変)

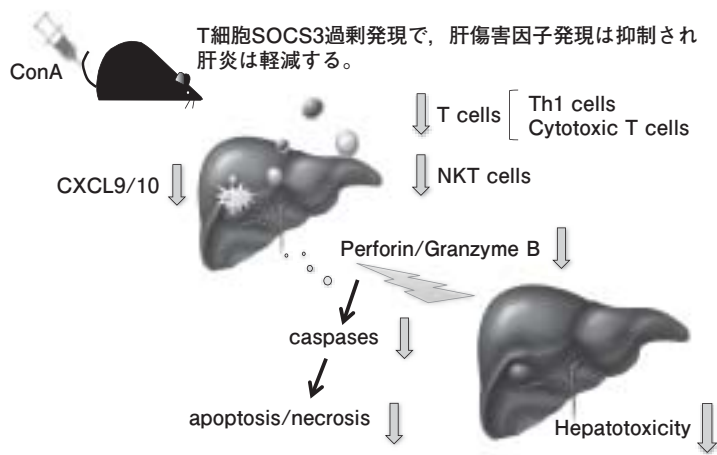


図 5 ConA 肝炎の T 細胞 SOCS3 による制御

結合すると受容体細胞内ドメインのリン酸化が生じ, Ras, Raf, MEK (MAPK/ERK kinase) が活性化され, この MEK により ERK の活性化が起こる. ERK は核内に移行して細胞増殖, 分化, 遊走などにかかわる遺伝子発現を誘導する. ERK1/2 の制御因子として, Spred ファミリー蛋白が同定された<sup>5)</sup>. Spred は Ras に結合し, Raf のリン酸化を抑制して ERK 経路を抑制する (図 6). Spred 因子は 3 つのファミリー蛋白からなり, Spred-

1/2 は神経系に選択的に発現するが, Spred-2 は肝臓を含め緒臓器一般に発現する<sup>6)</sup>.

われわれは Spred-2 欠損マウスを用いて, ConA 肝炎における同シグナル伝達抑制因子の役割を解析している. Spred-2 欠損マウスでは ERK1/2 活性化は上昇し, 肝炎は有意に増悪した. このとき, 肝臓での IFN $\gamma$  発現は上昇し, 肝臓内の CD8<sup>+</sup>T 細胞数は有意に増加していた. CD8<sup>+</sup>T 細胞での IFN $\gamma$  やパーフォリン発現量は上昇して

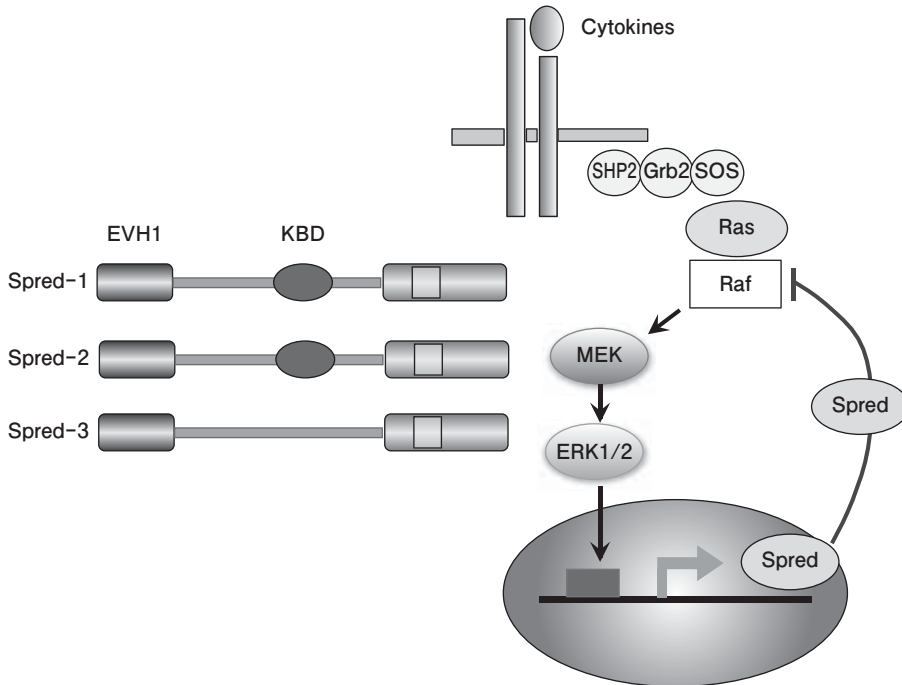


図 6 ERK-MAPK と Spred 因子

いた。一方, Spred-2 欠損マウスにみられた肝傷害は, 抗 CD8 中和抗体の投与で有意に改善した。CD8<sup>+</sup>T 細胞の遊走にかかわるケモカイン CXCL9, CXCL10 は Spred-2 欠損マウスで有意に上昇し, これらはクッパー細胞由来と考えられた (投稿準備中)。以上の結果は, 肝臓に定常状態で存在する Spred-2 は ERK 抑制に働き, 肝炎発症を制御していることを示している。Spred-2 の細胞内補充療法は肝炎抑制につながる可能性がある。

#### おわりに

肝炎モデルを用いた一連の研究結果から, 炎症反応はサイトカイン情報伝達抑制因子で調節されることを明らかにした。最近われわれは, H1N1 インフルエンザ肺炎モデルを用いた研究にも取り組んでおり, ウイルス感染は ERK 経路の活性化に大きく依存することを見出しており, Spred-2 の改変でウイルス感染を制御できる可能性がある。SNP (single nucleotide polymorphism) 解析から, Spred-2 の 1 塩基異常が関節リウマチのリスクファクターになることが示された<sup>7)</sup>。図 1 に示

したように, 炎症はさまざまなステップで調整されるが, 細胞外あるいは細胞表面での炎症制御は, サイトカイン作用の冗長性から治療戦略として困難ことが多い。細胞内情報伝達経路への合目的介入は効率的な炎症制御を誘導し, 難治性炎症疾患の新しい治療戦略につながる可能性がある。今後の研究展開に期待したい。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

#### 文 献

- 1) Palmer DC, Restifo NP : Suppressors of cytokine signaling (SOCS) in T cell differentiation, maturation, and function. Trends Immunol 30 : 592, 2009
- 2) Yoshimura A, Naka T, Kubo M : SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. Nat Rev Immunol 7 : 454, 2007
- 3) Fushimi S, Ogino T, Hara J, et al : Forced expression of suppressor of cytokine signaling 3 in T cells protects the development of concanavalin A-induced hepatitis in mice. Clin Immunol 133 : 437,

2009

- 4) Kim EK, Choi EJ : Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochim Biophys Acta* 1802 : 396, 2010
- 5) Wakioka T, Sasaki A, Kato R, et al : Spred is a Sprouty-related suppressor of Ras signalling. *Nature* 412 : 647, 2001
- 6) Engelhardt CM, Bundschu K, Messerschmitt M, et al : Expression and subcellular localization of Spred proteins in mouse and human tissues. *Histochem Cell Biol* 122 : 527, 2004
- 7) Stahk EA, et al : Genome-wide association study meta-analysis identifies seven rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet* 42 : 508, 2010

\* \* \*