

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 横田 格 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 :	800 千円
研究代表者 : 宗 孝紀	所属 : 学術研究部薬学・和漢系	職位 : 教授
研究題目 : TRAF5 による IL-27 受容体シグナル制御機構の解明		

研究概要

Tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor (TRAF) は、TNF 受容体であるリンホトキシン β 受容体や CD40 のシグナル伝達を促進する分子として当初見出された。応募者は、予想に反して、TRAF5 が IL-6 受容体のシグナル伝達分子 gp130 に恒常的に結合することで JAK-STAT シグナルを抑制することを発見した。しかし、この TRAF5 の TNF 受容体と IL-6 受容体それぞれに対する相反する作用がどの様に調節されているかについて理解が進んでいない。

IL-6 ファミリーサイトカインに分類される IL-27 は、WSX-1 と gp130 から構成される受容体に結合する。したがって、TRAF5 が IL-27 受容体の gp130 に対しても抑制作用を示すことで、IL-27 受容体シグナルを抑制する可能性が示唆された。本研究では、*Traf5*^{-/-} マウスから精製した CD4⁺ T 細胞や B 細胞を用いて、TNF 受容体と IL-27 受容体において TRAF5 が同一細胞内で促進的かつ抑制的に働くことを証明するために研究を行った。

成果要約

野生型および *Traf5*^{-/-} マウスの脾臓からナイーブ CD4⁺ T 細胞を精製し、IL-27 で刺激した結果、*Ii10*、*Ii21*、*Socs3*、*Tbx21* (T-bet) など STAT の標的遺伝子の発現が *Traf5* の欠損により増加することがわかった。また、IL-27 依存的に起こる T 細胞の増殖応答が *Traf5* の欠損により増加することがわかった。これらの結果と対応して、IL-27 刺激で誘導される STAT1 のリン酸化が *Traf5* の欠損により増加することがわかった。B 細胞の IL-27 受容体シグナルにおける TRAF5 の抑制的な関与についても同様に示唆された。野生型および *Traf5*^{-/-} マウスを抗原であるメチル化 BSA とアジュバント CFA で免疫し、1 週間後に同一抗原を足蹠に投与することで遅延型過敏反応を誘導した。さらにマウスに IL-27 を投与することで遅延型過敏反応に及ぼす影響を計測した。IL-27 を投与した *Traf5*^{-/-} マウスにおいて、Th1 型の免疫応答と遅延型過敏反応の有意な亢進が認められた。以上の結果から、TRAF5 が IL-27 受容体シグナルの抑制因子として機能することが明らかになった。

CD4⁺ T 細胞には、TNF 受容体型分子である GITR が発現する。また、B 細胞には TNF 受容体型分子である CD40 が発現する。TRAF5 がこれらの TNF 受容体のシグナル伝達の促進に働くかを確かめた。TCR と GITR 刺激による CD4⁺ T 細胞の増殖と IL-2 産生が TRAF5 の欠損により減少することがわかった。CD40 刺激で誘導される *Cd54*、*Fas*、*Lta* の遺伝子の発現が *Traf5* の欠損により減少することがわかった。以上の結果から、TNF 受容体のシグナル伝達において TRAF5 が促進的に機能することがわかった。

本研究計画を実施することで、TRAF5 がサイトカイン受容体シグナルを正と負に制御することで、免疫細胞の機能を正反対に調節できる二面性を持つ分子であることを証明できた (*J Immunol*, 2022, 208, 642-650)。

<p>研究成果 発表状況</p>	<p>【雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況】</p> <p>総説 The immunological significance of tumor necrosis factor receptor-associated factors (TRAFs), Takanori So, <i>International Immunology</i>, 2022, 34, 7-20.</p> <p>原著論文 TNF receptor-associated factor 5 limits IL-27 receptor signaling in CD4+ T lymphocytes, Eigo Kawahara, Mitsuki Azuma, Hiroyuki Nagashima, Koki Omori, Sho Akiyama, Yuka Fujimori, Mayu Oishi, Nagito Shibui, Kosuke Kawaguchi, Masashi Morita, Yuko Okuyama, Naoto Ishii, Takanori So, <i>The Journal of Immunology</i>, 2022, 208, 642-650.</p> <p>学会発表 TNF receptor-associated factor 5 reciprocally controls signals through IL-27 receptor and GITR in CD4+ T-lymphocytes, Mitsuki Azuma, Masashi Morita, Yuko Okuyama, Naoto Ishii, Takanori So, The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (Nara), 2021.12.8-10.</p> <p>TRAF5 の欠損は IL-27 依存的な Th1 細胞の分化を亢進させる, 河原 永悟、東 充輝、秋山 晟、藤森 由夏、大石 真結、渋井 凜人、川口 甲介、守田 雅志、奥山 祐子、石井 直人、宗 孝紀, 日本薬学会第 142 年会 (名古屋), 2022.3.25-28.</p>																
<p>経費の 執行状況</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="344 1223 820 1258">区 分</th> <th data-bbox="833 1223 1129 1258">執行額 (円)</th> <th data-bbox="1136 1223 1460 1258">備 考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="344 1267 820 1451"> <p>【物品費】 消耗品 (培地、抗体、ベクター、電気泳動用染色液、ELISA プレート、オリゴ DNA プライマーなど)</p> </td> <td data-bbox="833 1267 1129 1451">670,422</td> <td data-bbox="1136 1267 1460 1451"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 1460 820 1496"> <p>【旅費】</p> </td> <td data-bbox="833 1460 1129 1496"></td> <td data-bbox="1136 1460 1460 1496"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 1505 820 1783"> <p>【謝金】</p> <p>【その他】 論文掲載料金 (The Journal of Immunology)</p> </td> <td data-bbox="833 1505 1129 1783">129,578</td> <td data-bbox="1136 1505 1460 1783"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 2078 820 2114" style="text-align: center;"> <p>合計</p> </td> <td data-bbox="833 2078 1129 2114" style="text-align: center;"> <p>800,000 円</p> </td> <td data-bbox="1136 2078 1460 2114"></td> </tr> </tbody> </table>	区 分	執行額 (円)	備 考	<p>【物品費】 消耗品 (培地、抗体、ベクター、電気泳動用染色液、ELISA プレート、オリゴ DNA プライマーなど)</p>	670,422		<p>【旅費】</p>			<p>【謝金】</p> <p>【その他】 論文掲載料金 (The Journal of Immunology)</p>	129,578		<p>合計</p>	<p>800,000 円</p>		
区 分	執行額 (円)	備 考															
<p>【物品費】 消耗品 (培地、抗体、ベクター、電気泳動用染色液、ELISA プレート、オリゴ DNA プライマーなど)</p>	670,422																
<p>【旅費】</p>																	
<p>【謝金】</p> <p>【その他】 論文掲載料金 (The Journal of Immunology)</p>	129,578																
<p>合計</p>	<p>800,000 円</p>																