

## 海外留学助成 2017－呼吸器・アレルギー領域－

### 成果報告書 <概要>

<b>施設・所属</b>	東北大学大学院 医学系研究科 内科病態学講座 呼吸器内科学分野
<b>氏名</b>	渋谷 里紗
<b>研究テーマ</b>	T 細胞疲弊化における IL-21 と Bach2 を中心としたエピゲノムネットワークの解明

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください
3. A 4 1 ページでまとめてください（図表・写真などの添付を含む、日本語）

#### <研究経過>

慢性炎症モデル作成のために使用予定であった chronic lymphocytic virus (LCMV) が実験に使用できなくなっていた。そこで、代わりにインフルエンザウイルスを使用することとした。

1) IL-21R 欠損マウスの表現型解析：インフルエンザウイルスを IL-21R 欠損マウスに感染させ、体重及び肺における virus titer の変化を調べたが、野生型との間に差を認めなかった。2) IL-21 が T 細胞の遺伝子発現パターンに与える影響の解析：野生型及び IL-21R 欠損マウスにインフルエンザウイルスを感染させて得た CD8<sup>+</sup>T 細胞の RNA-seq では、Bach2 の発現を含め、遺伝子発現パターンに大きな違いはなかった。

上記の結果から、インフルエンザウイルスを用いた系において、CD8<sup>+</sup>T 細胞の機能に IL-21 と Bach2 は関与しないと考えられた。そこで、肺の炎症における CD8<sup>+</sup>T 細胞の長期的な機能の解析を主テーマとしたまま、プロジェクトを再検討した。RNA-seq の解析から、野生型マウスにインフルエンザウイルスを感染させると、CD8<sup>+</sup>T 細胞での Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の受容体をコードする遺伝子の発現が上昇することに着目した。

#### <背景>

肺組織及における TSLP の機能：TSLP は多彩な機能を持つサイトカインである。TSLP の受容体は、IL-7 受容体 α鎖 (IL-7Rα) と TSLP 受容体鎖の二量体から成り、その下流で細胞の成熟や生存、および炎症細胞の誘導など複数の機能を仲介する。肺組織においては、ウイルスや細菌感染に伴い、肺上皮細胞から TSLP が分泌されることで、液性免疫や 2 型ヘルパー T 細胞 (Th2) を活性化することが知られている。しかしながら、肺組織における細胞障害性 CD8<sup>+</sup>T 細胞に対する TSLP の寄与は未だ明らかになっていない。

#### <研究目的>

細胞障害性 CD8<sup>+</sup>T 細胞における TSLP シグナルの役割を明らかにする。

#### <研究手法>

野生型及び TSLP 受容体欠損 CD8<sup>+</sup>T 細胞を同数、野生型マウスに移植し、インフルエンザウイルスを感染させた。ナイーブ及びメモリー CD8<sup>+</sup>T 細胞に関して、インフルエンザ感染後の細胞の表現型と遺伝子発現パターンを調べた。

#### <研究成果>

T 細胞特異的 TSLP 受容体欠損マウスが、インフルエンザ感染に対して抵抗性を示すことを見出した。また、ウイルス感染に伴って肺組織から分泌される TSLP の受容体シグナルを遮断することで、CD8<sup>+</sup>T 細胞が肺組織内で強い細胞増殖を示すことを発見した。さらに、網羅的遺伝子発現解析の結果から、TSLP 受容体欠損 CD8<sup>+</sup>T 細胞では、細胞周期の亢進、アポトーシスへの耐性、及び細胞障害性に関与する遺伝子発現が上昇しており、TSLP シグナルが、ウイルス感染における細胞障害性 CD8<sup>+</sup>T 細胞に対し、抑制的に作用することを明らかにした (Risa Ebina-Shibuya et al. eLife. 2021)。