

学位研究紹介

慢性炎症性病変部より樹立した
CD4+FOXP3+T 細胞クローンの性状解析
Characterization of CD4+FOXP3+T-
cell clones established from chronic
inflammatory lesions.

新潟大学 超域研究機構
奥井 隆文
Center for Transdisciplinary Research, Niigata University
Takafumi Okui

【材料と方法】

インフォームドコンセントの得られた3名の慢性歯周炎患者の歯肉組織より7つのCD4⁺T細胞クローンを樹立した。また、末梢血よりCD4⁺CD25⁺T細胞(制御性T細胞)とCD4⁺CD25⁻T細胞を分離した。これらのT細胞における制御性T細胞関連分子の遺伝子発現解析をRT-PCR法にて、フェノタイプ解析をフローサイトメトリー法にて行った。

次に、FOXP3を発現している歯周炎組織由来CD4⁺T細胞クローンまたは末梢血由来CD4⁺CD25⁺制御性T細胞をCD4⁺CD25⁻T細胞と共培養した時のCD4⁺CD25⁻T細胞の増殖活性を³[H]チミジン取り込み法にて測定した。

【目的】

歯周炎病態の進行は、免疫応答を促進するエフェクターT細胞と、それを制御する制御性T細胞のバランスに影響される。我々はこれまでの研究でマウスのCD4⁺CD25⁺制御性T細胞に特徴的な遺伝子であるFOXP3遺伝子の発現が歯肉炎組織よりも歯周炎組織で高いことを示した。さらに歯周炎患者の歯肉組織から樹立した(歯周炎組織由来)CD4⁺T細胞クローンの大部分がFOXP3遺伝子を発現していることを報告した。このように歯周炎の病態形成には制御性T細胞と疑われるFOXP3⁺T細胞が関与していると考えられるが、その役割は十分に明らかになっていない。今回我々は、歯周炎組織由来CD4⁺FOXP3⁺T細胞クローンに注目して解析を行い、ヒトの歯周炎組織においてもFOXP3⁺T細胞が制御性T細胞として機能しているのかを検討した。

【結果】

遺伝子発現解析にて、FOXP3遺伝子は大部分のクローンと末梢血由来CD4⁺CD25⁺T細胞に発現していた。CD25遺伝子は全てのクローンでCD4⁺CD25⁺T細胞と同様に強く発現していた(図1)。タンパク質発現においても遺伝子発現と同様の結果が得られたが、CD25発現レベルはほとんどのクローンで低かった(図2)。

共培養実験では、刺激時において、末梢血由来CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺制御性T細胞はCD4⁺CD25⁻T細胞の増殖を抑制したが、歯周炎組織由来CD4⁺FOXP3⁺T細胞クローンはCD4⁺CD25⁻T細胞の増殖を著しく促進した(図3)。

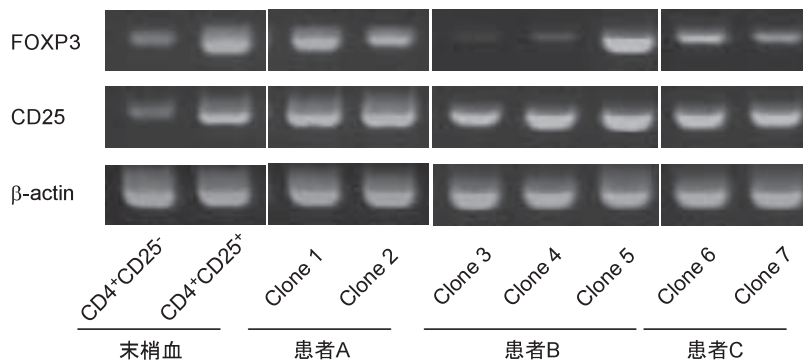


図1 末梢血由来CD4⁺CD25⁺制御性T細胞と歯周炎組織由来CD4⁺T細胞クローンの遺伝子発現解析

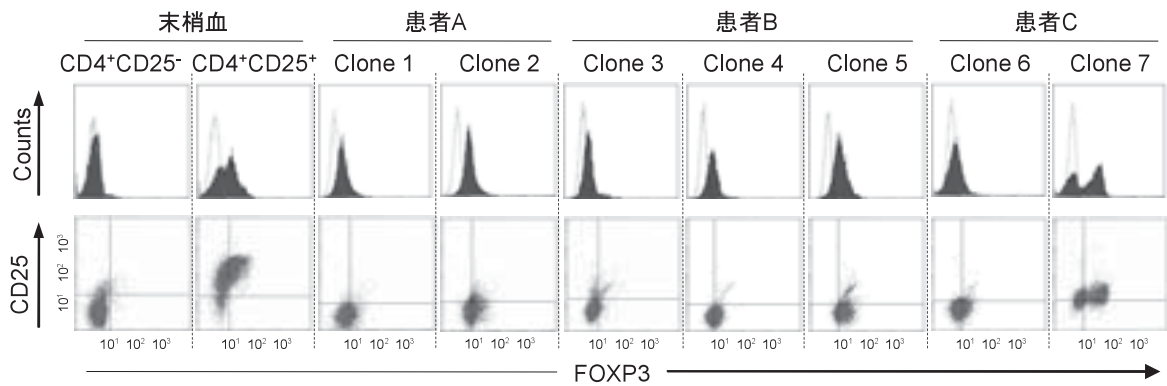


図2 末梢血由来 CD4⁺CD25⁺制御性 T 細胞と歯周炎組織由来 CD4⁺ T 細胞クローンのフェノタイプ解析

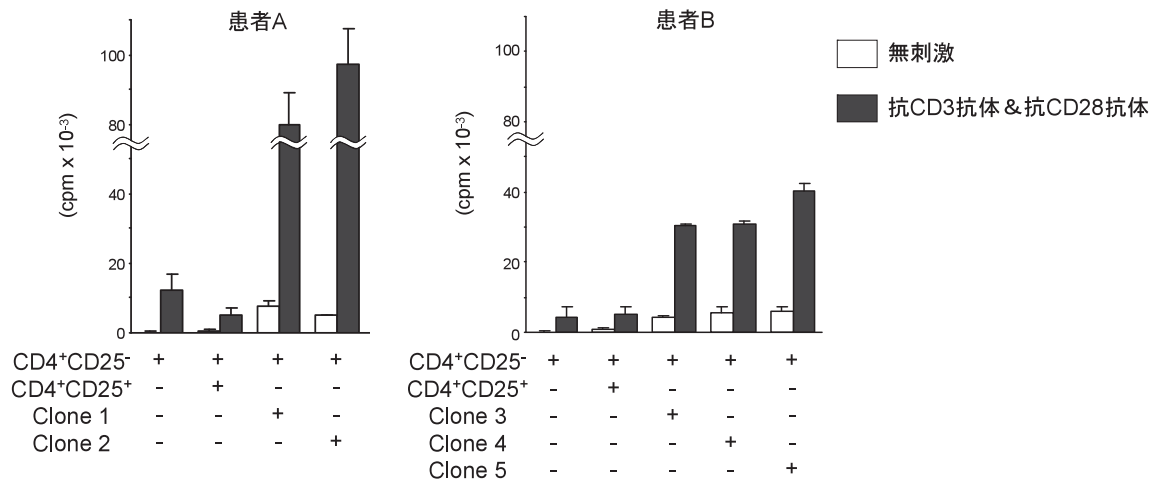


図3 末梢血由来 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺制御性 T 細胞または歯周炎組織由来 CD4⁺FOXP3⁺T 細胞クローンが末梢血由来 CD4⁺CD25⁻T 細胞の増殖に与える影響

【考 察】

歯周炎組織由来 CD4⁺FOXP3⁺T 細胞クローンは CD25 のタンパク発現レベルは低めであるものの、制御性 T 細胞様の遺伝子発現プロファイルとフェノタイプを有していると考えられる。しかし、これらのクローンは末梢血由来 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺制御性 T 細胞が有するような制御的性質を示さないばかりでなく、むしろエフェクター T 細胞様に働いて CD4⁺CD25⁻T 細胞の増殖を促進した。以上より、歯周炎組織に浸潤している

FOXP3⁺T 細胞のほとんどが、機能的には制御性 T 細胞ではなくエフェクター T 細胞に近いことが示された。

【参考文献】

Okui T, Ito H, Honda T, Amanuma R, Yoshie H, Yamazaki K. Characterization of CD4⁺FOXP3⁺T-cell clones established from chronic inflammatory lesions. Oral Microbiol Immunol. 23: 49-54, 2008.
(図は全て参考文献より改変して引用)