

- Biol.*, **9**: 1089-1097, 2007.
 8) Boson, B. et al.: *PLoS Pathog.*, **7**: e1002144, 2011.
 9) Foy, E. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**: 2986-2991, 2005.
 10) Arnaud, N. et al.: *PLoS One*, **5**: e10575, 2010.
 11) Arnaud, N. et al.: *PLoS Pathog.*, **7**: e1002289, 2011.
 12) Yi, M. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**: 2310-2315, 2006.
 13) Dorner, M. et al.: *Nature*, **474**: 208-211, 2011.
 14) Aly, H. H. et al.: *PLoS One*, **6**: e21284, 2011.

脇田隆字 / Takaji WAKITA
 国立感染症研究所ウイルス第二部

免疫学

転写因子E4BP4による抗炎症性サイトカインIL-10の可塑的発現制御機構

Transcription factor E4BP4 regulates the "plastic" IL-10 expression

われわれの身体に備わった免疫システムは、炎症性サイトカインを誘導することによって免疫反応を増強させている一方、抗炎症性サイトカインを誘導することによって炎症反応が過剰にならないように制御する抑制機構をもつ。通常は両者のバランスが厳密に制御されていることで生体の恒常性が維持されているが、抑制機構が破綻してしまうと炎症性疾患、自己免疫疾患に至る。これまでに炎症性サイトカインの発現を抑制するサイトカインとして知られている interleukin (IL)-10 が、抑制機構の中心的な役割を担っていることが見だされてきた。近年、炎症性疾患や自己免疫疾患にみられる炎症反応の慢性化は、炎症性サイトカインの亢進というよりも炎症反応の沈静化がうまく働かなくなることが原因であることが指摘されてきており、慢性炎症がサイトカインの可塑的発現を誘導することにより炎症反応の沈静化が起こる可能性が考えられる。著者らは、慢性的抗原刺激が抗炎症性サイトカインのIL-10や、気道炎症を制御するTh2サイトカインのIL-13の可塑的発現を誘導すること、そしてこれはTh2細胞で優位に発現する転写因子として知られているE4BP4によって制御されることを見出した。

Th1細胞におけるIL-10産生を制御する分子E4BP4の同定

これまでTh1細胞は分化の終着点にある機能型T細胞と考えられてきたが、強い抗原刺激やIL-27などのサイトカインが働くことにより、抗炎症性サイトカインIL-10を可塑的に産生することが明らかにされてきた^{1,2)}。同様にIL-27は、IL-10を産生する制御性T細胞へとTh17細胞を変化させる²⁾。

著者らは、慢性的な抗原刺激がTh1細胞よりIL-10・IL-13産生を誘導する可塑的制御を見出した。そこで、この可塑的発現の制御機構を明らかにするため、IL-10・IL-13を産生するTh1細胞と産生しないTh1細胞の遺伝子発現パターンを比較したところ、転写因子E4BP4の発現が可塑的制御に関与していることを見出した。

E4BP4は概日リズムを負に制御する転写因子として同定され、近年になってNK細胞、CD8⁺樹状細胞の分化に必須であり、免疫系においてもさまざまな機能をもつことがわかってきている。Th1細胞におけるE4BP4の強制発現はIL-10・IL-13の産生を誘導するとともに、E4BP4を欠損したTh1細胞ではIL-10・IL-13の産生が完全に消失していた。このこ

とからE4BP4は、Th1細胞におけるIL-10・IL-13の可塑的発現を制御する転写因子であることが証明された。E4BP4はTh1細胞だけでなく、Th17細胞においてもIL-27により可塑的に誘導されるIL-10産生にも影響を与えることから、この分子は幅広いシステムでIL-10・IL-13の可塑的発現を制御する分子であった。

IL-10とIL-13は、ともにTh2細胞から産生されるTh2サイトカインとして知られている。しかし、E4BP4を欠損したTh2細胞はTh1細胞とは異なり、IL-13産生には影響がみられなかったが、IL-10の産生は顕著に減弱していた。このことからIL-10の発現において、E4BP4はTh1/Th2共通のレギュレーターとしての働きをもつことが示された。

E4BP4はT細胞における共通のIL-10レギュレーター

IL-10はナチュラルキラーT (NKT)細胞からも産生される。とくにIL-17RB(IL-25受容体)を発現するNKT細胞は、IL-25刺激によってIL-10を産生することが報告されている³⁾。このほか記憶型T細胞、制御性T細胞もIL-10を産生することが知られている。これらのT細胞はいずれもE4BP4を発現することから、この分子がIL-10産生のマスターレギュレーターである可能性が想定された。そこで、E4BP4欠損マウスにおいてこれらのT細胞サブセットのIL-10産生を検討したところ、いずれのサブセットにおいてもIL-10産生は減少していた。このことからE4BP4がT細胞におけるIL-10産生において、マスターレギュレーターとして働くことが証明された⁴⁾(図1)。

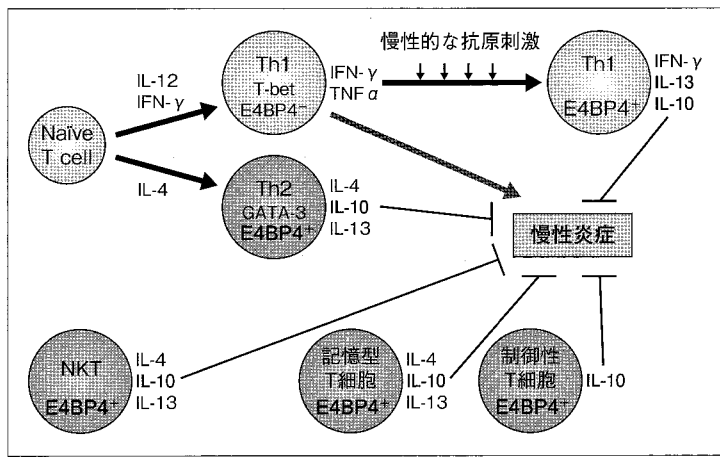


図 1 E4BP4分子の発現とT細胞サブセットにおけるIL-10産生能との関係
Th1細胞は、慢性的な抗原刺激によって転写因子E4BP4の発現が誘導されることによりIL-10, IL-13を産生する。E4BP4は、Th1細胞におけるサイトカインの産生能の可塑性を制御する一方、Th2細胞, NKT細胞, 記憶型T細胞, 制御性T細胞におけるIL-10の産生を制御する。したがって、E4BP4がT細胞共通のIL-10レギュレーターであることが考えられる。

炎症性疾患におけるE4BP4の役割

IL-10は、炎症反応に対し抑制的に働くことが知られている。このことは、IL-10欠損マウスが炎症性大腸炎を自然発症することからも証明されている⁵⁾。E4BP4は、IL-10のレギュレーターとしての機能をもつことから、生体においてIL-10を介した抗炎症機能を制御していることが考えられる。そこで、ナイーブCD4⁺T細胞をRAG-1欠損マウスに移入することで誘導される炎症性大腸炎のモデルマウスを用いて、E4BP4の生体における機能の解析を行った。野生型T細胞よりもE4BP4欠損T細胞を移入したモデルマウスのほうが、炎症性大腸炎の特徴的な症状である体重減少や下痢が顕著に増悪し、大腸の上皮の損傷および陰窩構造の破壊が進行していた。また、大腸におけるCD4⁺T細胞からのIL-10産生がE4BP4の欠失により顕著に低下していることから、E4BP4は生体において炎症反応を沈静化する役割をもつことが示唆された。

おわりに

Th1細胞においてIL-10およびIL-13の可塑的な産生を制御する分子として発見されたE4BP4は、T細胞に共通のIL-10レギュレーターとしての役割のあることが明らかになった。しかし最近になり、細胞傷害性T細胞や制御性T細胞におけるIL-10のレギュレ-

ターとして、Blimp-1やIRF4, Egr-2などが見出されてきている。したがってE4BP4が、これらのIL-10レギュレーターとどのような関係にあるのかについては、次なる課題であるといえる。この課題に応じていくことにより、IL-10の産生機構の理解を深め、過剰な炎症反応を引き起こすさまざまな生活習慣病や自己免疫疾患に対して、新しい視点からの治療の実現や根本的な予防を提案することが可能となることが期待される。

- 1) Saraiva, M. et al.: *Immunity*, **31** : 209-219, 2009.
- 2) Batten, M. et al.: *J. Immunol.*, **180** : 2752-2756, 2008.
- 3) Terashima, A. et al.: *J. Exp. Med.*, **205** : 2727-2733, 2008.
- 4) Motomura, Y. et al.: *Nat. Immunol.*, **12** : 450-459, 2011.
- 5) Kuhn, R. et al.: *Cell*, **75** : 263-274, 1993.

本村泰隆, 久保允人 / Yasutaka MOTOMURA¹ and Masato KUBO²
東京理科大学生命科学研究所分子病態学
研究部門¹, 理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター²

癌・腫瘍学

肺癌の呼気分析による診断

Detection of lung cancer using exhaled breath analysis

肺癌のスクリーニング検査として、low dose computed tomographyが有意に死亡率を下げるのが話題になっている。しかし被曝の問題もあり、侵襲のない検査である呼気分析の研究が一方で注目されている。臭いの研究はイヌが肺癌患者を嗅ぎ分けるといった報告があり¹⁾、肺癌患者に特有な揮発性物質(volatile organic compound: VOC)が存在することが考えられている。VOCを解析する研究としてガスクロマトグラフィ法、electronic nose²⁾やイオン移動度分析機(ion mobility

spectrometry: IMS)³⁾などがあげられるが、ここではIMSについて最近の報告と現状について概説する。

IMSの原理および測定方法

IMSは⁶³Niなどのβ線源を使用して大気中の分子をイオン化させ、ドリフト領域を通過させることにより移動時間とシグナル強度のグラフであるプラズマグラムを測定し、その移動度の差から分子の種類を同定する装置である。Baumbachらは1990年代からIMSの報告をしており、multi-

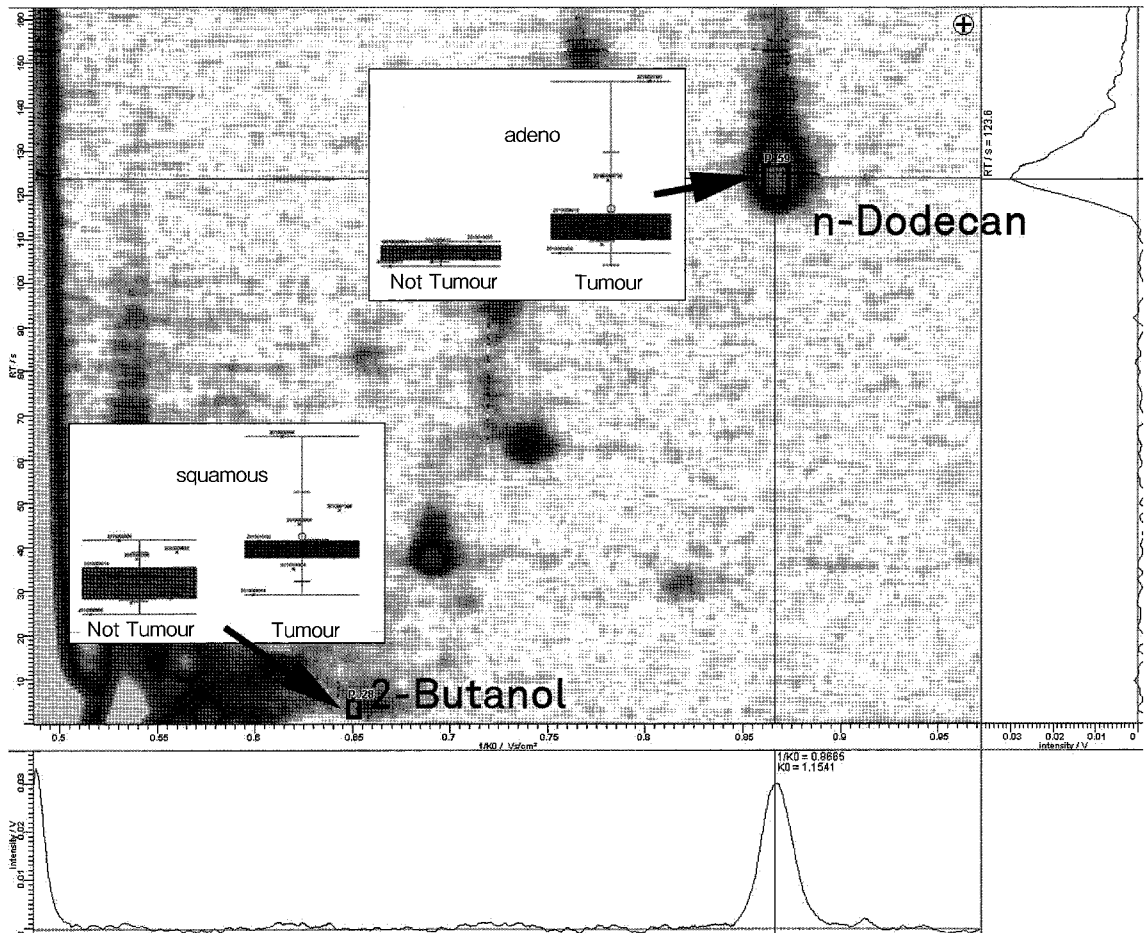


図 1 肺癌患者の呼気分析

capillary column(MCC)を併用した BioScout(BS analytic, Germany)を開発し、特異的な VOC の同定を短時間で行うことが可能となった。BioScoutはドリフトガスとして99.9%の純空気が必要であり、呼気サンプルはCO₂コントロール下に呼気終末の呼気を10 mL採取し、MCCを通り前分離されIMS装置内へ送られ、95 MBq⁶³Niβ線源を用いてイオン化され測定される。得られたデータはソフトウェア Visual Nowを用いて、特性解析を行うことが可能である。IMSの問題点としては測定している部屋の空気、食事や時間帯により呼気成分が変化してしまうため、キャリブレーションと測定した条件を把握する必要がある。

る。また、得られた VOC がどのような物質なのかガスクロマトグラフィーを併用し同定されてきているが、特異的な VOC が呼気から出るメカニズムに関しては明らかとなっていない。

IMSの肺癌解析の現状

Westhoffらは、2009年にIMSを用いて健康人ではみられなかった肺癌患者に特異的な23のVOC peakを発見し、その特異度は100%であり、喫煙の影響がなかったことを報告している⁴⁾。Darwiche⁵⁾や著者らもpilot studyとしてBioScoutを用いて肺癌患者の呼気を測定し、すでに腺癌で特異的に上昇することが判明している peak59を腺癌と扁平上皮癌

で比較した結果、腺癌で高い値を示した(特異度100%、感度50%; 図1)。

気管支鏡下でのIMS測定

Darwiche, Freitagらは、気管支鏡下にテフロンカテーテルを挿入し健側と病変部とのVOCを測定した結果、肺腺癌ではpeak59が有意に上昇、扁平上皮癌ではpeak28が有意に上昇していた⁵⁾。またpeak48は、腺癌と扁平上皮癌の両方で有意に上昇していた。VOC Peakの物質はマススペクトロメトリーを用いて、peak59がn-dodecan, peak28が2-butanol, peak48がnonanalと同定されている。気管支鏡下で生検などが困難な場合でも腫瘍近傍の呼気を採取