

濾胞性T細胞のIL-4産生制御とIgE抗体産生

The enhancer CNS2 regulates humoral immunity by controlling IL-4 transcription in follicular helper T cells

IL-4は、B細胞に作用して抗体産生、とくにIgG1とIgEのクラススイッチを誘導する重要なサイトカインである。このIL-4は2型ヘルパーT細胞(Th2)より産生されることから、Th2はアレルギー病態に深くかかわるT細胞と考えられてきた。ところが近年になって、リンパ濾胞やB細胞が抗体のクラススイッチを行う胚中心に局在するT細胞である濾胞性ヘルパーT細胞(Follicular helper T cell: Tfh)の存在が抗体産生を制御するT細胞サブセットとして注目されるようになった¹⁾。そこで、アレルギー、とくにIgE抗体産生におけるTfh細胞とTh2細胞の役割を見直す時期がきている。著者らはIL-4遺伝子上に存在するCNS2という進化的にも非常によく保存された転写制御領域が、Tfh細胞で特異的に働くことにより抗体産生に特化したIL-4の産生を制御することを明らかにした。また、アレルギー炎症に関与するTh2から産生されるIL-4と抗体産生に関与するIL-4はまったく異なるメカニズムで制御されていることがわかった²⁾。

CNS2領域によるIgG1とIgE産生の制御

IL-4遺伝子は、他の遺伝子と同様、ヒストン修飾やDNAメチル化などのエピジェネティックな制御によりコントロールされている。これらの修飾に伴ってクロマチンの構造変化が誘導され、DNase Iに高感受性を示す部位(hypersensitive site: HS)が出現してくる³⁾。このような部位には転写因子が結合しやすく、またこれらの多くが動物種間で遺伝的に保存された非コード配列(conserved non-coding sequence: CNS)と非常によく一致しているため、これらゲノム領域が転写制御にかかわっていることを予想させる。IL-4遺伝子座にはこの転写制御領域の存在が明らかにされてきたが、それぞれが別々の働きをもつのかどうかなど、機能については不明な点が多く残されている。この疑問にこたえる目的で、これら非転写ゲノム領域をひとつひとつ欠損させたマウスを作製した(図1)。これらゲノム欠損マウスの解析から第2イントロンに存在するHS2領域がTh2細胞におけるGATA3依存的に制御されるIL-4産生に必須であり、この領域がアレルギー性気道過敏反応の誘

導やIgG1およびIgEの産生を制御することを明らかにした⁴⁾。

一方、IL-4遺伝子の3'側に存在するエンハンサーCNS2の欠損はHS2欠損とは異なり、Th2細胞からのIL-4産生や気道過敏反応に変化はみられなかった。一方、このマウスでは抗原投与によって誘導されるIgG1とIgEの産生が減弱しており、とくにIgEに至ってはその産生が完全に消失していた。この結果から、CNS2エンハンサーはTh2型のアレルギー反応には関与しないが、抗体産生に特化した役割を担っていることが示唆された。

CNS2活性化細胞の性質と機能

どの細胞群がCNS2エンハンサーを使ってIgG1とIgE抗体の産生に必要なIL-4を産生しているのであろうか。CNS2-GFPマウスはCNS2がエンハンサーとして活性化されたときにGFPが発現するレポーターマウスである。このマウスでは生体内のほんの一部のCD4T細胞がGFPを発光しており、GFP陽性CD4T細胞はとくにPeyer板に局在していた。Peyer板は継続的に腸管の微生物相からの抗原刺激を受け取る場であり、とくに抗体産生にかかわるTfh細胞が集積していることが知られる二次リンパ組織である。このPeyer板に局在するTfh細胞の半分近くの細胞がGFPを発現していた。またこれらGFP陽性細胞は、Tfh細胞に特徴的なBcl6、CXCR5、PD-1、IL-4、IL-21などを発現する一方、Th2細胞に特徴的なGATA3、IL-5、IL-13を発現していない。これら遺伝子発現パターンからPeyer板でみられたCNS2領域が活性化しているGFP陽性T細胞は、Tfh細胞に相当することがわかった。つぎにCNS2領域の抗体産生における役割を解析するため、CNS2欠損マ

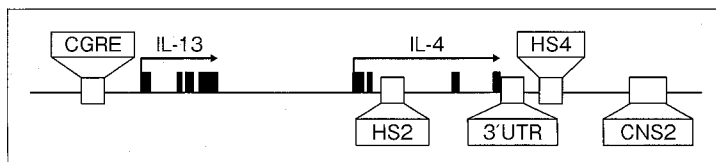


図1 IL-4-IL-13遺伝子座の模式図

白で表すボックスは、これまでに作製したノックアウトマウスで欠損させた転写制御領域を示す。HS2領域はIL-4遺伝子の第2イントロンに位置し、CNS2領域は3'側に位置する。

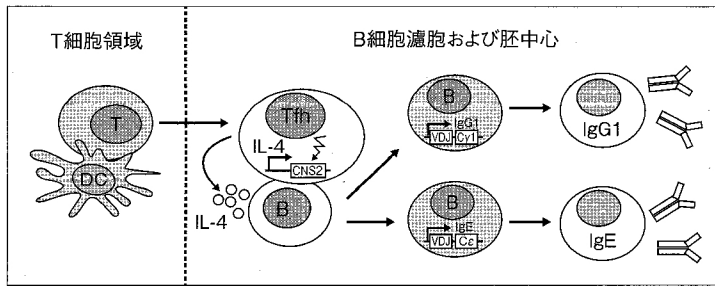


図 2 CNS2領域の抗体産生における割合

T細胞領域において樹状細胞(DC)に抗原提示を受けた抗原特異的なT細胞はその一部がB細胞濾胞に移行し、Tfh細胞となる。Tfh細胞の一部はIL-4遺伝子のCNS2領域を活性化させIL-4を産生する。このIL-4を受け取ったB細胞はIgG1あるいはIgEへのクラススイッチが誘導され、さらにIgG1やIgE産生細胞へと分化していく。

ウス由来のT細胞をCD3欠損マウスに移入し、抗体産生に与える影響を観察した。CNS2欠損マウス由来のT細胞を移入したマウスではIgG1とIgEの産生が顕著に低下していた。このことからTfh細胞から供給されるIL-4がIgG1とIgEの産生に必須であり、Tfh細胞におけるIL-4産生はCNS2領域を使って制御されることが明らかにされた。このことはまた、IgEの抗体産生を介してアレルギーを制御するT細胞は従来考えられていたTh2細胞ではないことを示唆している。

によっておもに担われていることが示唆された(図2)。

- 1) Crotty, S. et al.: *Ann. Rev. Immunol.*, **29** : 621-663, 2011.
- 2) Harada, Y. et al.: *Immunity*, **36** : 188-200, 2012.
- 3) Agarwal, S. et al.: *Immunity*, **9** : 765-775, 1998.

- 4) Tanaka, S. et al.: *Nature Immunology*, **12** : 77-85, 2011.

原田陽介, 久保允人 /

Yohsuke HARADA¹ and Masato KUBO^{1,2}
 東京理科大学生命医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

おわりに

Th2細胞が産生するIL-4が、IgG1そしてアレルギーに関与するIgEの産生を誘導するということがこれまでの定説であった。しかし、Tfh細胞の登場によりリンパ濾胞外に存在するTh2細胞からのIL-4がこれらのイムノグロブリンの産生制御を行っているのか、またはリンパ濾胞内に存在するTfh細胞からのIL-4がその役割を担っているのかというあらたな疑問が生じてきた。今回の研究から、Tfh細胞はTh2細胞と違い、CNS2領域をエンハンサーとしてIL-4の発現を調節していること、また、IgG1およびIgEの産生誘導がTh2細胞よりもTfh細胞