

P-17

CD8 陽性制御性 T 細胞の in vivo と in vitro における制御活性の新たな展開

名古屋大学大学院 医学系研究科

○鈴木 治彦、赤根 和之

近年制御性 T 細胞の研究の進展には目覚ましいものがあるが、それらの多くは CD4 陽性 Foxp3 陽性制御性 T 細胞に関するものであり、それ以外の制御性 T 細胞の研究に関しては未だ見解は一致せず混沌とした状況である。特に、CD4 陽性 T 細胞とともに獲得免疫応答の一翼を担うのが CD8 陽性 T 細胞であるが、その CD8 陽性 T 細胞にも制御性 (抑制性) T 細胞が存在することが 1970 年代から言われてきたが、その研究の広がり、奥行きともに CD4 陽性 T 細胞に大きく水をあけられてしまっている。

以前より我々は、CD8 陽性細胞中の CD122 (IL-2 受容体 b 鎖) を高発現する T 細胞が制御性 T 細胞 (CD8 陽性 CD122 陽性制御性 T 細胞) であるとして解析を進めてきたが、一方 CD8 陽性 CD122 陽性細胞はメモリー T 細胞を多く含んでいることも事実であり、メモリー T 細胞と制御性 T 細胞を区別できるマーカーの同定が求められてきた。今回、我々はメモリー T 細胞と制御性 T 細胞を区別する新たなマーカーを同定し、in vivo と in vitro 双方において、その有効性を確認したので報告する。

従来我々は、CD8 陽性 CD122 陽性制御性 T 細胞による T 細胞制御の作用分子を抑制性のサイトカインである IL-10 としてきたが、その IL-10 の発現を制御し IL-10 産生性の CD8 陽性制御性 T 細胞のマスタージーンとなりうる遺伝子を同定したので、その解析の端緒に触れることとする。また、IL10 を産生しない CD8 陽性 CD122 陽性細胞画分にも強い T 細胞抑制作用が存在することを、in vitro, in vivo の両面から確認し、それが CD8 陽性 CD122 陽性制御性 T 細胞による細胞傷害作用によるものであることを in vitro の実験によって証明できたため、その研究の経緯と進捗状況についても報告する。

P-18

心筋 p53 発現は心筋脂肪毒性を介して心不全を引き起こす。

¹ 京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学

² 明治国際医療大学 医学教育研究センター

○階元 聡¹、有吉 真¹、的場 聖明¹、金井 恵理^{1,2}、
中村 英夫¹、星野 温¹、片村 真紀¹、大川 善文¹、
三田雄一郎^{1,2}、松原 弘明¹

【背景・目的】心臓に圧負荷が持続すると心筋に癌抑制遺伝子 p53 が発現し、心臓リモデリングの結果心不全を引き起こす。今回、糖尿病性心筋症のモデルを用いて心筋の糖毒性、脂肪毒性、ミトコンドリア機能異常によるエネルギー代謝異常が心筋細胞死と心機能に及ぼす効果を検討した。

【方法・結果】II 型糖尿病モデルとして *db/db* マウス、I 型糖尿病モデルとして streptozotocin (STZ) 投与による STZ マウスを用意した。I 型糖尿病モデル、II 型糖尿病モデルともに、心筋で p53 の発現が亢進しアポトーシスが増加して有意な心収縮能低下を示した。心筋ミトコンドリアでは、酸素消費が増加し、ミトコンドリア呼吸鎖 complex IV の活性が増加した。心筋は活性酸素 (ROS) ダメージと細胞内の脂肪蓄積を呈したが、これは細胞膜における脂肪酸輸送蛋白である FAT/CD36 に関係した。STZ 糖尿病マウスに抗酸化剤である tempol を投与すると、p53 と SC0 2 (synthesis of cytochrome c oxidase2: ミトコンドリア呼吸鎖 complex IV の構成タンパクのひとつ) の発現増加は抑制され、ミトコンドリア酸素消費や脂肪蓄積、心機能は正常に保たれた。同様の結果は *db/db* マウスでもみられ、p53 欠損、SC02 欠損マウスに STZ を投与した群では心機能障害や代謝異常が抑制された。ラット培養心筋細胞に SC02 蛋白を過剰発現させた検討ではミトコンドリア由来の ROS 増加、脂肪酸蓄積が見られ、これらの変化は SC02 のノックダウンにより消失した。

【結論】糖尿病状態では、ROS 産生により心筋細胞における p53/SC02 のシグナル伝達が活性化され、それによりミトコンドリアの酸素消費ならびに FAT/CD36 の発現が亢進し、さらなるミトコンドリア由来の ROS 産生増加と脂肪蓄積、アポトーシスを介して心筋障害の増悪を認めた。心不全・心筋脂肪毒性の機序解明・治療標的として p53/SC02signal や CD36 の発現調節が重要と考えられる。