

(第3号様式)(Form No. 3)

## 学位論文要旨 Dissertation Summary

氏名 (Name) 野村 俊介

論文名: ヘルパーT細胞サブセット分化制御に対する薬剤開発と分化機構に関する研究  
(Dissertation Title): Studies on drug development and mechanism for the regulation of helper T cell subsets differentiation

免疫システムの司令塔であるヘルパーT細胞は、ナイーブT細胞から複数種のヘルパーT細胞サブセット(Th1細胞、Th2細胞、Th17細胞、制御性T細胞)へと機能獲得することで、ウイルスや細菌などの病原体から身を守っている。その一方で、ヘルパーT細胞の機能破綻は、アレルギー疾患や自己免疫疾患を引き起こす原因となりうる。これらの免疫疾患に対する治療薬の開発のためには、ヘルパーT細胞サブセットへの機能獲得における制御方法の理解、および機能分化を制御するメカニズムを解明することが求められる。

各種のヘルパーT細胞サブセットへの分化誘導では、各サブセットへの運命決定を担うマスター転写因子が同定されている。抗原刺激およびサイトカインによって誘導される、それらマスター転写因子を介した協調的かつ網羅的な遺伝子発現の制御がヘルパーT細胞サブセットの分化において必須である。

これらの細胞分化を伴う網羅的な遺伝子発現制御は膨大な細胞内エネルギーを必要とし、活性化したT細胞は細胞内エネルギー代謝状態を変化させることで供給していると考えられている。近年、細胞内の代謝状態がT細胞の種類ごとに異なっていることが報告されており、選択的な代謝経路の調節がアレルギーや自己免疫疾患に対する治療方法となりうることを示唆されている。しかしながら、ヘルパーT細胞サブセットの分化においてどの代謝経路が重要であるかはよくわかっていない。

本論文では、Th2細胞分化のマスター転写因子GATA3のDNA結合活性を標的とした阻害剤の開発及び、ヘルパーT細胞サブセットの分化に対するグルタミン代謝酵素Gls1の機能解析を行った研究成果を報告する。

### PyrrothiogatainはGATAファミリータンパク質の阻害剤として働くことで*in vitro*におけるTh2細胞分化を阻害する

マスター転写因子であるGATA3はTh2細胞への分化制御を担い、Th2サイトカイン(IL-4, IL-5, IL-13)の発現を制御する。これらのTh2サイトカインの産生Th2細胞の過剰分化は、アレルギー疾患発症の一因となることから、Th2細胞の分化やその機能を抑制することでアレルギー疾患の根治治療となりうると予想される。

Chapter 1では、Th2細胞のマスター転写因子GATA3のDNA結合活性を指標として構築し新規薬剤スクリーニングを実行し、pyrrothiogatain (3-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-thiophene-2-carboxylic acid) を同定した。Pyrrothiogatainは、*in vitro*においてTh1細胞への分化を抑制することなく、Th2細胞の分化およびTh2サイトカイン産生を抑制することを見出した。さらに、pyrrothiogatainは、Th2サイトカイン遺伝子座に対するGATA3のゲノム上での結合を阻害することを示した。これらの結果から、pyrrothiogatainは細胞内でGATA3の結合活性を阻害することにより、Th2細胞分化を抑制する世界初の薬剤であることが示唆された。

### Glutaminase 1 (Gls1)依存的なグルタミン代謝はTh17細胞依存的な免疫応答制御する

グルタミンはT細胞の活性化および機能分化において必須なアミノ酸であり、抗原刺激に依存して細胞内に取り込まれる。細胞内に取り込まれたグルタミンは、酸化的脱アミノ化およびアミノ基転移反応によって代謝されるが、ヘルパーT細胞サブセットの分化においてどの代謝経路が重要であるかは、未解明である。Glutaminase 1(Gls1)は、酸化的脱アミノ化によってグルタミンをグルタミン酸に代謝する酵素であり、グルタミン代謝において最上流に位置する。

Chapter IIでは、T細胞特異的Gls1欠損マウスを用いて、ヘルパーT細胞サブセット分化に対するGls1の役割を評価した。Gls1の欠損によって、細胞内グルタミン酸濃度の低下が認められ、グルタミンの蓄積が確認された。*In vitro*におけるTh17細胞分化は、Gls1の欠損によって著しく損なう一方で、Foxp3陽性iTeg細胞の誘導が亢進した。また、*in vitro*における解析では、Gls1の欠損によってIL-5およびIL-13産生Th2細胞の分化が有意に増加したが、*in vivo*におけるTh2細胞依存的な気道炎症の病態はWTと同程度であった。しかしながら、T細胞特異的Gls1欠損マウスは、Th17細胞依存的な自己免疫疾患モデルであるEAEに対して抵抗性を持つことが示された。これらの結果から、Gls1依存的なグルタミン代謝経路がTh17細胞依存的な免疫応答に必須であることが示唆された。