

(第 6 号様式)

学位論文審査の結果の要旨

氏 名	野村 俊介
審査委員	主 査 澤崎 達也
	副 査 山下 政克
	副 査 坪井 敬文

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

審査結果の要旨

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、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細胞サブセットには、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。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には、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が示唆されている。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。

申請者の学位論文研究では、ヘルパーT細胞の分化制御を担うマスター転写因子 GATA3 に対する薬剤の開発、およびグルタミン代謝酵素 Gls1 の機能解析を行うことでグルタミン代謝とヘルパーT細胞サブセットの分化の関係性を明らかにすることである。

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する 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はアレルギー疾患の根治治療となりうるかと予想される。申請者は、GATA3 の DNA 結合活性を指標として構築した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細胞分化を抑制することなく、Th2細胞分化およ

び Th2 サイトカイン産生を抑制することを見出した。さらには、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で、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。

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、抗原刺激依存的に取り込まれる。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ちら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。

申請者は、ヘルパー T 細胞サブセット分化に対する Gls1 の役割を明らかにするため、T 細胞特異的 *Gls1* 欠損マウスを用いて解析を行った。*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、Th1 細胞および Foxp3 陽性 iTreg 細胞の分化には影響がなかった。また、*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。

以上のように、本学位論文研究は GATA3 に直接作用する阻害剤を世界に先駆けて見出した。さらに、グルタミン代謝酵素 Gls1 利用したグルタミン代謝経路が Th17 細胞依存的な免疫応答を制御していることを見出し、この研究は Th17 細胞依存的な自己免疫疾患に対する治療薬開発につながる重要な成果である。従って、本論文は、博士（工学）の学位論文として十分価値があると判定した。