

## 一般演題：P1-1～26、P2-27～P2-53、P3-54～P3-79

## P1-1.

**Protein arginine methyltransferase (PRMT) 1 deficiency impairs immune responses to T-cell-independent type 2 antigens**

(大学：免疫学分野)

○秦 喜久美、矢那瀬紀子、水口純一郎

Development and maturation of B lineage cells are tightly regulated by intracellular signaling network. Activity of these signaling components is modulated by post-translational protein modifications, including phosphorylation, ubiquitination, and methylation. Protein arginine methylation catalyzed by protein arginine methyltransferases (PRMTs) plays a crucial role in transcription and signal transduction. To examine the role of PRMT1, a major enzyme in mammalian cells, in B cells, we established B cell-specific PRMT1-deficient mice through Cre-lox approach.

Development of B cells, but not T cells, was impaired in B cell-specific PRMT1-deficient mice. Concentrations of immunoglobulins in sera were also diminished in the PRMT1-deficient mice compared with control. NP-specific IgM antibody responses were decreased in the PRMT1-deficient mice following immunization with NP-Ficoll or NP-LPS in vivo, whereas NP-specific IgGs antibody responses against NP-OVA were comparable to control. NP-specific IgG3 responses to NP-Ficoll was also decreased in PRMT1-deficient mice. Upregulation of MHC class II molecule and CD80/86 was comparable between PRMT1-deficient and control mice following stimulation with anti-IgM, anti-CD40 or LPS.

Protein arginine methylation catalyzed by PRMT1 plays a crucial role in antibody responses against T-cell independent, but not T-cell dependent antigen in vivo.

## P1-2.

**炎症性腸炎発症にける IL-27/IL-35 非依存的な EBI3 による IL-23 レセプター発現の安定化**

(大学院修士課程 2 年医学総合研究所 免疫制御研究部門)

○金子幸太郎

(医学総合研究所 免疫制御研究部門)

溝口 出、角田 廉、千葉祐規乃

樋口 要、善本 隆之

(免疫学)

水口純一郎

(分子病理学)

藤田 浩司、黒田 雅彦

(動物実験センター)

須藤カツ子

炎症性腸疾患では、近年、IL-23 刺激により Th17 細胞からさらに Th17/Th1 細胞を経て分化した Ex-Th17/Th1 細胞が腸炎惹起に重要であることが明らかになってきている。我々は、最近 IL-27 と IL-35 の共通のサブユニット EBI3 が、抗原刺激によりナイーブ CD4 陽性 T 細胞で発現が増大し、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞を免疫不全 RAG 欠損マウスに移入し誘導する腸炎モデルを用いてその機能を調べると、EBI3 欠損ナイーブ CD4 陽性 T 細胞の移入では、粘膜固有層リンパ球からの IFN- $\gamma$  産生低下と共に腸炎が軽減していた。そこで、本研究では、この EBI3 の T 細胞での役割とその作用機序を明らかにするため検討を行った。

IL-12 刺激により in vitro で Th1 分化条件下で誘導した CD4 陽性 T 細胞からの IFN- $\gamma$  産生の低下は見られなかったが、炎症誘導性の Th17 分化条件である IL-1 $\beta$ +IL-6+IL-23 で刺激した細胞では IFN- $\gamma$  産生が低下した。さらに、GFP-Tg マウス由来の GFP 陽性 EBI3 野生型細胞と GFP 陰性 EBI3 欠損細胞との共培養実験でも EBI3 欠損細胞からの IFN- $\gamma$  発現は低下していたことより、EBI3 は細胞外に出てサイトカイン様の分子として作用していないことが示唆された。次に、シグナル伝達に参与する分子

について調べたところ、IL-23 レセプター (R) 発現は、EBI3 発現が欠損すると mRNA レベルでは変わらないが、蛋白レベルでの発現が低下することがわかった。さらに、IL-23R は、IL-23 刺激によりユビキチン化されプロテアソーム系で分解され、EBI3 は、この時オートファジーにより選択的に分解されるユビキチン結合アダプター分子 p62/SQSTM1 に結合し、IL-23R のユビキチン化を阻害し、IL-23R 発現の安定化に重要であることが明らかになった。

以上より、新しくユビキチン化を介した IL-23R 発現の制御機構と EBI3 による IL-23R のユビキチン化の抑制効果が明らかになった。今後、これらの分子や作用機序が、炎症性腸疾患治療を目指した新たなターゲットになる可能性が示唆される。

### P1-3.

#### 卵白アルブミン (OVA) 誘導性気管支喘息発症における JNK (c-Jun N-terminal kinase) 1 の役割

(大学院修士課程 1 年免疫学分野)

○大貫 淳也

(免疫学分野)

高田 栄子、古畑 昌枝、水口純一郎

(動物実験センター)

須藤カツ子

【目的】 MAP キナーゼ (mitogen-activated protein kinase) ファミリーに属する JNK (c-Jun N-terminal kinase) は細胞増殖および分化、アポトーシス、炎症反応などのストレス反応において重要な役割を果たしている。さらに、JNK には3つのサブタイプが存在し、疾患によってサブタイプの役割が異なるとされている。一方、気道過敏と炎症反応を特徴とする気管支喘息は T 細胞サブセットが重要な役割を果たし、JNK が発症に関与することは JNK インヒビターを用いた実験から明らかにされているが、サブタイプの役割については不明な部分がある。今回、JNK1 欠損マウスを用いて気管支喘息発症における JNK1 の役割を検討した。

【方法】 JNK1 野生型 (WT) と欠損型 (JNK1<sup>-/-</sup>) の C57BL/6J マウスに、卵白アルブミン (OVA) のみを用いて気管支喘息を誘導した。気道過敏反応はメサコリンに対する気道抵抗を測定し、炎症反応は

肺胞洗浄液 (BALF) 中の細胞の種類と数および組織標本を調べた。OVA 特異的 IgE 抗体とサイトカインは ELISA 法で測定した。受身移入実験は Rag2 欠損マウスを用いて行った。

【結果】 JNK1<sup>-/-</sup> マウスでは WT マウスに比べ気道過敏反応が有意に抑制された。しかし、炎症反応において差は認められず、血清中の OVA 特異的 IgE 抗体にも差は見られなかった。さらに、BALF のサイトカインを測定したところ、IL-4 および IL-5 は JNK1<sup>-/-</sup> マウスで有意に増加したが、IL-13 では差が認められなかった。次に、気道過敏反応の抑制における JNK1 の役割を調べる目的で受身移入実験を行った。その結果、気道過敏反応における T 細胞および B 細胞の機能は WT マウスと JNK1<sup>-/-</sup> マウスで差が認められず、免疫細胞以外の細胞における JNK1 の関与が示唆された。

### P1-4.

#### 気管支喘息の気道過敏反応における JNK (c-Jun N-terminal kinase) 2 の役割

(医学部医学科 4 年)

○本多 将吾

(免疫学分野)

高田 栄子、古畑 昌枝、水口純一郎

(動物実験センター)

須藤カツ子

【目的】 気管支喘息は気道平滑筋攣縮による気道過敏と炎症反応などを特徴とする疾患である。一方、c-Jun N-Terminal Kinase 2 (JNK2) は Mitogen-activated Protein Kinases (MAPKs) に属し、細胞増殖・分化、細胞死、ストレス反応などに関与していることが知られている。疾患における役割は疾患によって異なっており、気管支喘息の発症における役割については明らかにされていない。今回、JNK2 欠損マウスを用いて気管支喘息の気道過敏反応における JNK2 の役割について解析した。

【方法】 C57BL/6J を背景とする JNK2 欠損 (JNK2<sup>-/-</sup>) および野生型 (WT) マウスの腹腔内および鼻腔内に卵白アルブミン (OVA) のみを投与し気管支喘息を誘導した。気道過敏反応はメサコリンに対する気道抵抗を測定した。OVA 特異的 IgE およびサイトカインレベルは ELISA 法を用いて測定した。サイ