TITLE:

Suppressor of TCR signaling-2 (STS-2) suppresses arthritis development in mice(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Okabe, Namiko

CITATION:

Okabe, Namiko. Suppressor of TCR signaling-2 (STS-2) suppresses arthritis development in mice. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20971>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	岡 部 菜 美 子
論文題目	Suppressor of TCR signaling-2 (STS-2) suppresses arthritis development in mice (Suppressor of TCR signaling-2 (STS-2) はマウスにおける関節炎発症を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景・目的】 関節リウマチ（RA）は関節滑膜炎に引き続く関節破壊を特徴とする慢性炎症性疾患である。これまでに全ゲノム関連解析 (Genome-wide association study: GWAS)により、多くの RA 感受性遺伝子が報告されているが、RA 病態との関連性を直接証明されている遺伝子は少ない。Suppressor of TCR signaling-2 (STS-2)は、GWAS で RA 感受性遺伝子として同定された蛋白質である。STS-2 は T 細胞の細胞質内で T 細胞レセプターからのシグナルを抑制する分子として同定されたアダプター蛋白であると報告される一方、IL-2 欠乏によるアポトーシスを促進する機能が示唆されている。本論文は STS-2 ノックアウトマウス(STS-2 KO マウス)にコラーゲン誘導関節炎（collagen-induced arthritis: CIA）を惹起することで、自己免疫性関節炎における STS-2 の意義を探索することを目的とした。</p> <p>【方法】 C57BL/6 バックグラウンドの STS-2 KO および野生型(WT)マウスにニワトリ II 型コラーゲンをアジュバンドとともにマウスに皮下注射して、CIA を誘導して、血清中の抗 II 型コラーゲン抗体価を ELISA で測定した。また、脾臓、および所属(鼠経・腋窩)リンパ節のリンパ球サブセット、T 細胞の活性化およびサブセットの解析をフローサイトメトリーにより解析した。制御性 T 細胞(Treg)の機能はエフェクターCD4⁺T 細胞、Treg の共培養刺激を行い、エフェクターT 細胞の増殖試験によって解析した。また、CD4⁺T 細胞の IL-2 産生能を調べるために、磁気細胞分離（MACS）で単離した STS-2 KO および WT の CD4⁺T 細胞を抗 CD3 抗体および抗 CD28 抗体を用いて 3 日間 in vitro で刺激し、上清中の IL-2 量を ELISA で測定した。最後に、STS-2 のアポトーシスへの影響を調べるため、STS-2 KO および WT の CD4⁺T 細胞に IL-2 欠乏によるアポトーシス誘導を行い、抗 AnnexinV 抗体と Propidium Iodide 染色によるアポトーシス細胞比率の解析を行った。</p> <p>【結果】 STS-2 KO マウスは WT マウスと比べ CIA の発症率が高まる一方、関節炎スコアおよび血清中の抗 II 型コラーゲン抗体価には差が見られなかった。また、STS-2 のホモログである STS-1 の KO マウスについて同様に CIA を惹起したが CIA の発症率、重症度は WT との間に差はみられなかった。</p> <p>STS-2 が T 細胞に特異的に発現していたことから、STS-2 KO マウスにおける T 細胞の分化、活性化状態の変化が考えられたが、胸腺における分化、末梢での T 細胞の活性化状態、T 細胞サブセットの割合、Treg の細胞増殖抑制能には差が見られなかった。一方で、STS-2 KO マウスの脾臓において IL-2 を産生する CD4⁺T 細胞の割合および TCR 刺激による IL-2 産生量増加が確認された。最後に、STS-2 KO CD4⁺細胞は IL-2 欠乏性アポトーシスを起こしにくいことが確認された。</p> <p>【結論】 STS-2 KO マウスは CIA の発症率が WT と比べ上昇した。STS-2 KO</p>			

<p>マウスでは脾臓での IL-2 産生性 CD4+T 細胞が増加していた。STS-2 KO T 細胞は ZAP-70 の脱リン酸化による IL-2 産生を増加させる一方、コラーゲン特異的に活性化した T 細胞がアポトーシスを回避したため STS-2 KO マウスでは CIA 発症率が上昇したと考えられる。</p> <p>本論文は、STS-2 の発現低下が関節炎発症を促進する要因になりうることを示しており、STS-2 の機能促進あるいは発現レベルの増加が新規の創薬ターゲットとなる可能性を示している。</p>
<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>Suppressor of TCR signaling-2 (STS-2)は、全ゲノム関連解析で関節リウマチの感受性遺伝子として同定された蛋白質である。申請者は STS-2 ノックアウト (KO)マウスにコラーゲン誘導関節炎（CIA）を惹起することで、自己免疫性関節炎における STS-2 の意義を探索することを目的とした。</p> <p>まず、STS-2 KO および野生型(WT)マウスに CIA を誘導すると、STS-2 KO マウスにおいて関節炎の発症率が上昇した。STS-2 が T 細胞特異的に発現していたことから、STS-2 KO マウスにおける T 細胞の分化、活性化状態の変化が考えられたが、胸腺における分化、末梢での T 細胞の活性化状態、T 細胞サブセットの割合、制御性 T 細胞の細胞増殖抑制能には差が見られなかった。一方、STS-2 KO マウスの脾臓において IL-2 を産生する CD4+T 細胞の割合および TCR 刺激による IL-2 産生量増加が確認された。また、STS-2 のアポトーシスへの影響を調べるため、IL-2 欠乏によるアポトーシス誘導を CD4+T 細胞に行ったところ、STS-2 KO CD4+ T 細胞はアポトーシスを起こしにくいことが示された。</p> <p>これら結果は、STS-2 の発現低下が関節炎発症を促進する要因になりうることを示しており、STS-2 の機能促進あるいは発現レベルの増加が新規の創薬ターゲットとなる可能性を示している。</p>
<p>以上の研究は自己免疫性関節炎の発症機序解明に貢献し、新規治療法の開発にも寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成29年12月22日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>