

研究課題 (テーマ)		人為的エピゲノム修飾による慢性疾患の克服	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	教養教育	講師	古澤 之裕
研究結果の概要			
<p>免疫異常を原因とする慢性疾患の発症は先進国で増加しており、疾患治療方法に関して対症療法のみでは不十分であり、原因療法の開発が求められている。</p> <p>これまでに、炎症性腸疾患の慢性炎症モデルマウスにおける検討で、酪酸を配合した特殊飼料の摂取が、腸炎の症状を軽減する事を見いだした。酪酸は、ヒストン脱アセチル化酵素 (Histone deacetylase: HDAC) 阻害を介して、免疫寛容に働くヘルパーT細胞の亜集団である制御性T細胞を誘導し、炎症性腸疾患を抑制する。</p> <p>HDACには11種類のアイソザイムが存在し、その構造からクラスI、IIa、IIb、III、IVに分類される。これまで酪酸は、クラスIおよびクラスIIaに対し阻害作用を示すことが報告されているが、無細胞試験により酪酸のHDACアイソザイムに対する選択性を調べた所、クラスIIa HDACよりもクラスI HDACに対する阻害作用を極めて強く示す事がわかった。</p> <p>本知見から、酪酸の標的となるHDACアイソザイムのうち、クラスI HDACが特に制御性T細胞の分化誘導に関与する事が示唆された。これまで、いくつかのHDACアイソザイム選択的阻害剤が、炎症抑制に働く制御性T細胞の分化を誘導することを発見しているが、これらの阻害剤のアイソザイム選択性に関しては、特にクラスI HDACの阻害を示すものであった。このことから、クラスI HDACがT細胞の機能調節に重要であると推測された。ここでは更に、特にクラスI HDACに対して阻害作用を示す種々のHDAC選択的阻害剤を用いて、<i>in vitro</i>におけるヘルパーT細胞の分化誘導に与える影響を検討した。</p> <p>クラスI HDACに分類されるアイソザイムとして、HDAC1、HDAC2、HDAC3およびHDAC8が挙げられるが、酪酸によるHDAC8阻害作用は他のクラスI HDACに比べ弱いものであったため、ここではHDAC1選択的阻害剤、HDAC2選択的阻害剤およびHDAC3選択的阻害剤を用いて検討を行った。HDAC1選択的阻害剤およびHDAC3選択的阻害剤は制御性T細胞の誘導作用を示したが、HDAC2選択的阻害剤はむしろ制御性T細胞の分化を抑制し、1型ヘルパーT細胞の分化誘導作用を示した。本結果より、3種のクラスI HDACの中でも、T細胞分化に対して異なる役割をもつことが考えられた。</p>			
今後の展開			
<p>今回得られたデータから、HDACアイソザイムを標的とする事で、免疫寛容に関わる制御性T細胞や、腫瘍免疫応答に関わる1型ヘルパーT細胞の分化を選択的にコントロールできる可能性が示された。</p> <p>まだ本研究結果については<i>in vitro</i>のT細胞における作用に留まっており、今後はHDACアイソザイムによるT細胞分化誘導の分子メカニズムの他、自然免疫系の細胞への影響や、マウスモデルにおける作用の検討を行っていく必要がある。</p>			

【留意事項】

- 1 内容は研究途上にあるものや特許に関わるものなどを除き、「公表してよい部分」のみ記載してください。
- 2 できるだけ、専門外の一般者でも理解できるよう、わかりやすく平易な文章で記載してください。
- 3 できるだけA4（ワード様式）1枚で収まるように記載してください。
- 4 様式は、電子データで提出してください。