

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を発見した。</p> <p>ここではまず、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に比べ弱く、HDAC8選択的阻害剤であるPCI34051は、低濃度から高濃度までいずれの濃度においてもT細胞分化に影響を及ぼさなかった。対して、HDAC1, 2, 3阻害剤であるCI-944は制御性T細胞分化を誘導する事から、HDAC1, 2, 3の中に制御性T細胞分化を調節するものがあることがわかった。HDAC1/2阻害剤であるCompound2は、低濃度でHDAC1を、また高濃度でHDAC2も阻害する性質があるが、低濃度のCompound2が制御性T細胞を誘導したのに対し、高濃度では1型ヘルパーT細胞の分化誘導作用を示した。HDAC2をsiRNAにより選択的に阻害した所、制御性T細胞マーカーであるFoxp3の減弱と、1型ヘルパーT細胞のマスター転写因子であるT-betの発現誘導がみられたことから、HDAC1とHDAC2で異なる型のヘルパーT細胞分化を制御していると考えられる。また、HDAC3選択的阻害剤であるRGFP966は、T-betの発現に影響せず、Foxp3の発現のみを誘導した。以上のことから、HDAC1/3による制御性T細胞分化制御と、HDAC2による1型ヘルパーT細胞の分化制御機構が存在し、疾患に合わせて阻害するHDACアイソザイムを選択することが重要である可能性が考えられた。</p>			
今後の展開			
<p>今回得られたデータから、異なるクラスI HDACアイソザイムを阻害する事で、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細胞の分化を調節できる可能性が示された。今後は、本研究結果の治療応用のために、HDACアイソザイムによるT細胞分化誘導の詳細な分子メカニズムを検討することに加え、マウス疾患モデルにおける薬効の検討を行っていく。</p>			