

～転写因子 Runx3 による T 細胞分化と機能の制御～



菅井 学 先生



炎症は、腫瘍形成に重要な要素として認識されつつあり、様々な種類の T 細胞によって調節されています。Runx3 は、TGF- β シグナルの下流で、胃がんの進行がんにおいて 90% が不活性化されている癌抑制遺伝子です。Runx3 の欠損マウスは胃腸炎を早期に発症することが知られています。菅井先生は Runx3 欠損リンパ球を持つマウス（以後 Runx3^{-/-}マウス）では炎症に起因した腸管腫瘍を発症することを明らかにしました。さらにこの腫瘍は WT の制御性 T 細胞や CD8 陽性細胞を移植することで形成が抑えられることも証明されました。Runx3 は CD8+ T cell と NK cell の分化に重要であるという報告が以前にあり、どちらの細胞も細胞障害性を持ち、抗腫瘍形成に働きます。しかし、この腫瘍が制御性 T 細胞の移植によって形成が抑えられたことから、Runx3 は制御性 T 細胞の分化にも影響を与える可能性が示唆されます。興味深かったのは、腫瘍形成が、conventional な環境で飼育されたときには 100% の Runx3^{-/-}マウスで見られるのに対し、SPF の環境下で飼育されたマウスでは形成されないということでした。腫瘍形成には遺伝的背景だけでなく環境要因も深く関わっているということが推察されます。また、菅井先生は TGF- β とレチノイン酸によって活性化される IgA のクラススイッチに Runx2 と Runx3 が必要であることを詳細に解析されており、液性免疫、細胞性免疫の両方の視点から腸管免疫の機構に迫っておられたことが印象的でした。

伊藤 亜里 (生物化学分野・大学院生)

今回のセミナーを聴講してレチノイン酸が(腸管)免疫に関与することを初めて知りました。レチノイン酸という生体内では視覚機能に関与するというイメージが強くあったので正直、驚きました。もしかすると他にも発現・分布する組織ごとに作用が異なる物質があるのかと思いました。同一物質が異なる環境(組織)で異なる作用を発揮することは構造化学的あるいは物理化学的な性質が関係しているのでしょうか。今回のセミナーを一緒にこのような物質を文献などで探してみたいと思います。

大変興味深いお話を聞くことができました。私の研究に多少の関係があることもあり、勉強になったと同時に研究へのビジョンが広がりました。またお話をうかがう機会があれば、今回の研究の続きを聞けたら、と思いました。



大学院生の感想



Runx3 は、神経発生や免疫細胞の分化など、さまざまな生理的な働きが知られており、ヒトの疾病においては、胃がん、大腸がんをはじめとする消化器がん、広く「がん抑制遺伝子」として機能していることが報告されています。今回のセミナーでは、T 細胞分化と機能制御に焦点を当てられ、大変興味深いお話を聞くことができました。Runx3 と T 細胞との関連性を、さらに追求して戴ければと思います。

CD8+ T 細胞サブセットの分化機構が新鮮に感じました。