

研究題目 免疫応答を制御する遺伝子の機能解析

研究組織

研究代表者：田中芳彦（福岡歯科大学口腔歯学部）
 共同研究者：松本 満（徳島大学先端酵素学研究所）
 研究分担者：永尾潤一（福岡歯科大学口腔歯学部）
 研究分担者：有田健一（福岡歯科大学口腔歯学部）

【1】研究の概要

[1-1] 本研究の目的・概要

AIRE(autoimmune regulator) 遺伝子は自己抗原遺伝子の転写調節機構を制御することが知られ、免疫寛容の成立や自己免疫疾患の発症に関わっている。AIRE 遺伝子に変異があるとカンジダ症を発症することが知られているものの、その病態については不明な点が多い。カンジダ症は常在微生物が原因となる感染症であり、免疫応答が重要な役割をしている。本研究では、遺伝子改変マウスを用いてカンジダ真菌によって惹起される免疫細胞の分化や生体内での動態などを解析することで、AIRE 遺伝子の機能を明らかにすることを目的とする。

[1-2] 研究の方法・経過

本研究は、共同研究者である徳島大学 先端酵素学研究所 松本満研究室で作出された Aire/hAIRE-EGFP-FLAG KI マウス、Aire-KO-B6 マウスならびに Aire-KO-BALB/c マウスといった免疫応答遺伝子改変マウスを用いて、AIRE 遺伝子の機能を免疫学的、微生物学的な視点から個体レベルおよび細胞レベルで解析を行う。Aire/hAIRE-EGFP-FLAG KI マウスは、蛍光タンパク質 GFP が作られて細胞が可視化される。Aire-KO-B6 マウスならびに Aire-KO-BALB/c マウスは、C57BL/6 系統ならびに BALB/c 系統の AIRE 遺伝子欠損マウスである。

野生型あるいは遺伝子改変マウスを用いて実験を行う。必要に応じて、抗原、菌体成分や抗菌剤を尾静脈内、腹腔内あるいは腸管内に投与し、免疫応答を誘導しておく。その後、野生型あるいは遺伝子改変マウスにカンジダ真菌 *Candida albicans* を用いて、口腔内投与などを

行う。これらの感染実験マウスは指定の感染実験室で飼育する。マウスより単離した細胞を用いてフローサイトメトリーや蛍光顕微鏡の解析、あるいは微生物投与による感染症モニターの解析から、AIRE 遺伝子の機能を生化学的、細胞生物学的手法を用いて個体レベルならびに細胞レベルで明らかにする。

【2】研究成果

[2-1] 本共同研究で明らかになった研究成果

本共同研究では、新型コロナウイルス感染防止対策として、直接訪問面談を回避して徳島大学－福岡歯科大学の研究打合せを基本的にオンライン会議等によって行った。

本共同研究で用いる Aire/hAIRE-EGFP-FLAG KI マウス、Aire-KO-B6 マウスならびに Aire-KO-BALB/c マウスは、共同研究者 松本満博士の研究室で作出されたマウスであり、徳島大学ならびに福岡歯科大学の承認を得た後に譲渡・譲受され、福岡歯科大学で飼育・管理して本共同研究の一部を行った。

本共同研究の研究実績として、上記の遺伝子改変マウスを用いて口腔カンジダ症の感染実験を行ったところ、ヒト AIRE 変異の自己免疫性多腺性内分泌不全症 (APECED; autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy) と同様の症状として、Aire 遺伝子欠損マウスにおいてカンジダ感染に感受性となる実験条件を個体レベルで確立することに成功した。また、研究代表者がカンジダ真菌 *Candida albicans* から作出した免疫抗原は共同研究者 徳島大学 松本満博士に譲渡されて本共同研究の細胞レベルでの抗原刺激の実験に活用され、抗原提示細胞の機能発現における

AIRE 遺伝子の役割を解析した。さらに、個体レベルでカンジダ真菌によって感作された免疫細胞サンプルは福岡歯科大学から供与され、徳島大学の実験システムで細胞レベルの解析を重ねており、新しい AIRE 遺伝子の機能を見出しつつある。

[2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

共同研究者 松本満博士は、これまでに免疫応答を制御する AIRE に関して多くのことを明らかにしてきた。ヒト AIRE 遺伝子の変異はカンジダ感染を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症として知られているが、カンジダ感染を伴うメカニズムについては不明な点が多い。研究代表者は、カンジダ感染の病原微生物 *Candida albicans* に関する研究を進めており、微生物学的な解析のみならず動物実験施設に設置された感染実験室にて免疫学的な感染動物実験を実施できる環境を整えている。共同研究者の松本満博士と研究代表者による本共同研究が継続されることで、個体レベルおよび細胞レベルの研究成果における相乗効果が今後も期待される。

本共同研究では、カンジダ感染に焦点をあわせて AIRE 遺伝子の機能を明らかにすることを目的に解析を進めた。この共同研究によって AIRE 遺伝子のもつ新しい機能が解明された暁には、自己免疫性多腺性内分泌不全症のカンジダ感染における病態の制御や治療法の開発といった効果が期待される。

【3】主な発表論文等

[3-1] 論文発表 なし

[3-2] 学会発表

- 1) 田崎園子, 有田健一, 永尾潤一, 成田由香, 根来香奈江, 小島寛, 田中芳彦. Th17 細胞を介した免疫応答による口腔カンジダ症の病態制御機構の解明. 第 62 回歯科基礎医学会学術大会, Web 開催, 9 月 11 日-10 月 9 日, 2020.

[3-3] 成果資料等 なし

【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

本共同研究で必要となる、個体レベルでカンジダ真菌によって感作された免疫細胞サンプルを輸送する条件・方法について、これまで実

験を重ねて十分に確立することに成功した。今後は両研究施設において実験条件をシンクロナイズさせて、さらに生理的な感染実験の解析を実施していくことで AIRE 遺伝子のもつ新しい機能を解明していく計画である。

本共同研究は松本満博士と徳島大学先端酵素学研究所のご協力とご支援を受けて行われたものであり、ここに厚くお礼申し上げます。