

□文献紹介□

制御性 T 細胞は Th2 細胞のマスター遺伝子である Gata3 を介して皮膚の線維化を抑制する

組織の線維化には Th2 細胞が産生するサイトカインである IL-4 や IL-13 が関与していることが知られている。制御性 T 細胞 (Treg) が Th2 型免疫反応を抑制し、線維化の調整を行っていることをマウスモデルで証明した。Single cell RNAseq でマウスの皮膚の Treg は皮膚リンパ節や肺の Treg と比べて Gata3 や Irf4 などの Th2 関連遺伝子を高レベルで発現していることが明らかになった。また皮膚の Treg は 7 つの転写的に異なるサブセットにクラスター化していたが、そのすべてで Gata3 や Gata3 が制御する遺伝子を有意に発現していた。実際に皮膚で Treg が Th2 型の免疫応答を抑制しているか検証するため Foxp3-DTR マウスにジフテリア毒素 (diphtheria toxin: DT) を投与して Treg を減少させたところ、皮膚において Th2 のサイトカインが増加した。次に Treg が皮膚の線維芽細胞の活性化の調節に寄与しているか調べるために α 平滑筋アクチン (α SMA) のプロモーター下に RFP を発現する α SMA-RFP/Foxp3DTR マウスを用いて、DT を投与して Treg を減少させた。その結果、急性期の 5 日後、慢性期の 28 日後共に免疫組織学的に α SMA 陽性の真皮筋線維芽細胞の増加を認めた。また qRT-PCR による線維化経路アレイでも線維化遺伝子が増加していた。実際に Treg が線維化を抑

制するか検証するためにプレオマイシンをマウスに投与すると Th2 免疫反応を介した皮膚線維化を誘発するマウスモデルを用いた。このモデルにおいて DT で Treg を減少させると α SMA の発現の増加、コラーゲン密度の増加、真皮の厚さおよび筋線維芽細胞の蓄積の増加を伴う線維化をもたらした。追加でタモキシフェンを投与すると Treg 特異的に Gata3 を欠失する Foxp3-CreETR2/Gata3 fl/fl マウスにプレオマイシンを投与したところ、Treg で Gata3 を欠損させた場合コントロールと比べて有意に繊維芽細胞が活性化し、線維化が進行した。これらの結果より皮膚において Gata3 が優先的に Th2 免疫応答を抑制する能力を Treg に与え、皮膚線維芽細胞の活性化と皮膚線維化を制御していることが示唆された。この論文では皮膚における Treg の機能を増強することが線維化の治療に有用である可能性を示した。

Kalekar LA, et al: Regulatory T cells in skin are uniquely poised to suppress profibrotic immune responses. *Sci Immunol.* 4: eaaw 2910, 2019

(慶應義塾大学 向井 美穂)