

成人 T 細胞白血病の癌関連蛋白 USP10 による T 細胞の機能制御機構

川村宏樹^{1),2)}、高橋雅彦²⁾、樋口雅也^{2),3)}、藤井雅寛²⁾

- 1) 新潟医療福祉大学 臨床技術学科
- 2) 新潟大学大学院 医学学総合研究科 ウイルス学分野
- 3) 金沢医科大学 微生物学講座

【背景・目的】 USP10 は、脱ユビキチン化酵素の一種である。これまでに我々は USP10 が酸化ストレスによる活性酸素種産生を抑制し、細胞の恒常性維持に重要な役割を果たすことや USP10 が造血幹細胞維持に重要である知見を報告した¹⁾⁻³⁾。これらの研究を進めていく中で、USP10 が NF- κ B の機能に関与していることが推測された。そこで本研究は、USP10 ノックダウン細胞株を用いて、USP10 が NF- κ B を介して T 細胞の機能にどのような影響をあたえるか検討した。

【方法】 ヒト急性 T 細胞性白血病細胞由来細胞株の Jurkat 細胞に shRNA (USP10) virus を感染させて、USP10 ノックダウン細胞株 (sh-USP10 Jurkat 細胞) を樹立した。また研 USP10 が T 細胞以外の細胞の NF- κ B の機能に影響しているか検討するため、ヒト胎児由来腎臓上皮細胞由来である HEK293T 細胞の sh-USP10 293T 細胞も合わせて樹立した。これら 2 つの sh-USP10 細胞株とコントロール (sh-NT) 細胞株を TPA または TNF α で刺激して、NF- κ B が活性化することにより誘導されるサイトカインや細胞内因子を定量的 Real-time RT-PCR 法で比較検討した。

【結果・考察】 sh-USP10 Jurkat 細胞と sh-NT Jurkat 細胞を TAP で刺激後に比較した結果、白血球走行因子である IL-8、T 細胞・B 細胞・単球・マクロファージの活性化をする IL-2 やその受容体である IL-2R、抗アポトーシスタンパク質の bcl-x1、転写制御因子の c-Rel の産生が著明に抑制された。次いで、細胞間相互作用に重要な ICAM、転写制御因子の I κ B α が抑制された。TNF α 刺激では TPA 刺激より著明ではないが、IL-2R、bcl-x1 が抑制された。

sh-USP10 J293T 細胞と sh-NT 293T 細胞を TNF α で刺激後に比較した結果、IL-8 と IL-2R では抑制が認められたが、I κ B α では差が認められなかった。

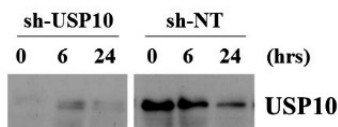


図1 Jurkat細胞を用いた USP10 ノックダウン細胞株の作成

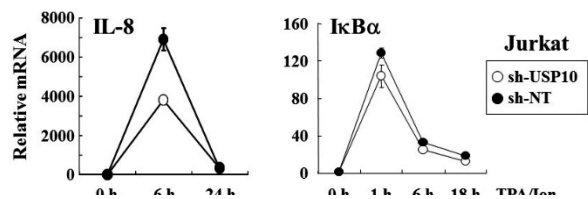


図2 TPA/イオノマイシン刺激による sh-USP10 Jurkat 細胞の IL-8 と I κ B α の変化

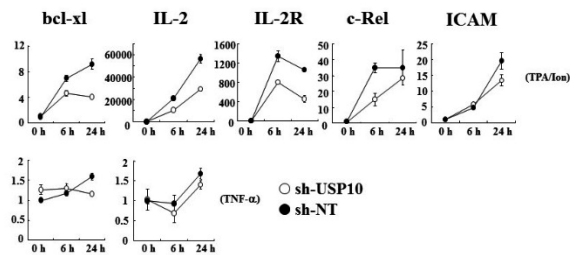


図3 TPA/イオノマイシンまたは TNF α 刺激による sh-USP10 Jurkat 細胞の活性化の変化

【結論】 以上の結果から T 細胞株や腎臓上皮細胞株から USP10 をノックダウンさせると NF- κ B が誘導するサイトカインや細胞内因子が低下した。この結果は既に報告されている USP10 が NF- κ B の活性を抑制するという報告と異なる点が認められた。報告にある MCP1P1 などの co-factor などの関与が考えられ、今後検討しなければならない。

【謝辞】 本研究は、新潟医療福祉大学研究奨励金の援助によりおこなった (H28C08)。

【文献】

- 1) Takahashi M, Higuchi M, Makokha GN, Matsuki H, Yoshita M, Tanaka Y, Fujii M. HTLV-1 Tax oncoprotein stimulates ROS production and apoptosis in T cells by interacting with USP10. *Blood*,122: 715-725, 2013.
- 2) Takahashi M, Higuchi M, Matsuki H, Yoshita M, Ohsawa T, Oie M, Fujii M. Stress granules inhibit apoptosis by reducing reactive oxygen species production. *Mol. Cell Biol*, 33: 815-829, 2013.
- 3) Higuchi M, Kawamura H, Matsuki H, Takahashi M, Saito S, Naito M, Kiyonari H, Hara T, Fujii M, USP10 is an Essential Deubiquitinase for Hematopoiesis and Inhibits Apoptosis of Long-Term Hematopoietic Stem Cells., *Stem Cell Reports*,13:1116-1129,2016.