

新規 $\alpha 9$ インテグリンのリガンドである XCL1/Lymphotactin は、 自己免疫疾患マウスモデルの増悪化に関与する

松本尚樹*, 今重之, 中鶴拓也, 宮下友恵*,
乾恭輔*, 齋藤浩大*, 鍛代悠一*, 室本竜太*,
柏倉淳一*, 上出利光**, 松田正*

The Journal of Immunology **199**, 82-90 (2017)

A Novel $\alpha 9$ Integrin Ligand, XCL1/Lymphotactin, Is Involved in the Development of Murine Models of Autoimmune Diseases

Naoki Matsumoto*, Shigeyuki Kon, Takuya Nakatsuru*, Tomoe Miyashita*,
Kyosuke Inui*, Kodai Saitoh*, Yuichi Kitai*, Ryuta Muromoto*,
Jun-ichi Kashiwakura*, Toshimitsu Uede**, Tadashi Matsuda*

ABSTRACT: The integrin $\alpha 9\beta 1$ is a key receptor involved in the development of autoimmune diseases. However, the detailed mechanism for the association of $\alpha 9\beta 1$ integrin with its ligands remains unclear. In this study, we introduce XCL1/lymphotactin, a member of the chemokine family, as a novel ligand for $\alpha 9$ integrin. Using $\alpha 9$ integrin-overexpressing NIH3T3 cells and endogenously $\alpha 9$ integrin-expressing human rhabdomyosarcoma cells, the interaction between XCL1 and $\alpha 9$ integrin was confirmed by pull-down assays. XCL1 enhanced $\alpha 9$ integrin-dependent cell migration of these cells, thus acting on $\alpha 9$ integrin as a chemoattractant. We also analyzed the in vivo function of XCL1 in the development of anti-type II collagen Ab-induced inflammatory arthritis (CAIA) in BALB/c mice and experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice, because $\alpha 9$ integrin is involved in these autoimmune disease models. In CAIA, recombinant XCL1 aggravated the disease and this exacerbation was inhibited by an anti- $\alpha 9$ integrin Ab. An XCL1-neutralizing Ab produced in this study also ameliorated CAIA. Furthermore, the XCL1-neutralizing Ab abrogated the disease progression in experimental autoimmune encephalomyelitis. Therefore, to our knowledge this study provides the first in vitro and in vivo evidence that the interaction between XCL1 and $\alpha 9$ integrin has an important role for autoimmune diseases.

抄録 $\alpha 9\beta 1$ インテグリンは、自己免疫疾患増悪化に関与する分子であるが、自己免疫疾患に関わる $\alpha 9\beta 1$ インテグリンリガンドは不明である。そこで、本研究では自己免疫疾患に関わる $\alpha 9\beta 1$ インテグリンリガンドとして新たにケモカインファミリーである

XCL1/lymphotactin を同定することに成功したので紹介する。XCL1 は $\alpha 9$ インテグリンを発現する細胞を遊走させる作用があり、さらに炎症性関節炎モデルの XCL1 タンパク質投与による増悪化を抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体で抑制させることができた。また新たに XCL1 に対する機能阻害抗体を作製し、本抗体は炎症性関節炎モデルや多発性硬化症のマウスモデルである EAE モデルの増悪化を抑制させることができることが分かった。本研究は、XCL1 と $\alpha 9$ インテグリン相互作用が自己免疫疾患増悪化に関与する重要な役割を担うことを示した初めての論文である。

* 北海道大学大学院薬学研究院

** 北海道大学大学院医学研究院