

2024 Issue

Science Immunology

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2023

サイエンス・イムノロジー誌に載った
日本人研究者

COSMO BIO CO., LTD.
Inspiration for Life Science

Science
Immunology
MAAS

この Japanese Scientists in *Science Immunology* 2023 では、2023 年の 1 年間に *Science Immunology* に論文が掲載された日本人研究者・グループを紹介しています。誌面の都合上、または著者本人のご意向により、すべての日本人著者を紹介しているわけではありませんが、その旨ご了承ください。

所属名、共著者名、本文から図表の選定まで、すべて著者の皆様からご提供いただいたものです。特に、掲載論文については、日本語で分かりやすくご解説いただいておりますので、*Science Immunology* に掲載された図表とは異なるものを使用している場合があります。また、記載の所属先やメールアドレス、URL など一切の情報は、2024 年 1 月時点のものになります。

内容については細心の注意を払っていますが、情報の正確性、専門性について発行者はいかなる責任を負うものではありません。正確な情報は、必ず原文にてご確認ください。

発行元

American Association for the Advancement of Science (AAAS)
1200 New York Avenue, NW
Washington, DC 20005
USA



協賛

コスモ・バイオ株式会社
〒135-0016 東京都江東区東陽 2-2-20 東陽駅前ビル
TEL: 03-5632-9610 FAX: 03-5632-9619
<https://www.cosmobio.co.jp>



企画・翻訳・編集

株式会社アスカコーポレーション/Science Japan Office
〒541-0046 大阪府中央区平野町 1-8-13 平野町八千代ビル
TEL: 06-6202-6272 FAX: 06-6202-6271
<http://www.asca-co.com>



表紙デザイン

株式会社 大伸社コミュニケーションデザイン
〒150-0001 東京都渋谷区神宮前 2-4-11 Daiwa 神宮前ビル 1F・2F
TEL: 03-6863-3500 FAX: 03-6682-4375
<https://www.daishinsha-cd.jp/>



発行日

2024 年 3 月

©2024 American Association for the Advancement of Science. All rights reserved.
AAAS is a partner of HINARI, AGORA, OARE, CHORUS, CLOCKSS, CrossRef and COUNTER.

Science Immunology

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2023

サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者

ご挨拶

免疫学は前例のない拡大と進歩の時期にあります。健康と病気のさまざまな側面に対する免疫系の幅広い影響が認識されるようになり、革新的な免疫学的介入が臨床で成功を収めています。この影響の範囲を非常に高い精度とリーチで明らかにし、この成長分野における最もエキサイティングな発見を毎月紹介するのが *Science Immunology* です。

Science Immunology は、米国科学振興協会 (AAAS) の公式刊行物として 2016 年に創刊された *Science* の姉妹紙です。免疫学研究のすべての分野における重要な進歩を報告するピアレビュー誌で、ヒトを含むすべてのモデル生物を始めとして、幅広い免疫学のすべての分野から独自の研究結果を提供します。

対象となる分野は、自然免疫および適応免疫の生物学で、免疫細胞の発生と分化、免疫ゲノミクス、システム免疫学、免疫、抗原、免疫代謝、粘膜免疫の基礎研究から、健康と疾患への免疫の寄与 (宿主防御、炎症) にまで及び、がん免疫学、自己免疫、アレルギー、移植、免疫不全も含まれます。

この冊子には、2023 年に *Science Immunology* で発表された 7 件の研究を紹介させていただきました。日本語によるアブストラクトと研究室の紹介、加えて各論文の著者の方々より寄稿いただいた研究の論点をわかりやすく記した解説文を掲載しています。

本誌は大学等研究機関図書館のほか、国内のスーパーサイエンスハイスクールに配布されています。未来の日本の科学界を担う学生・生徒の教育にも活用していただくことを目的としています。また、投稿規定も紹介していますので *Science Immunology* への積極的な投稿をお待ちしています。本誌が、日本と世界の免疫研究の進化に貢献できれば幸いです。

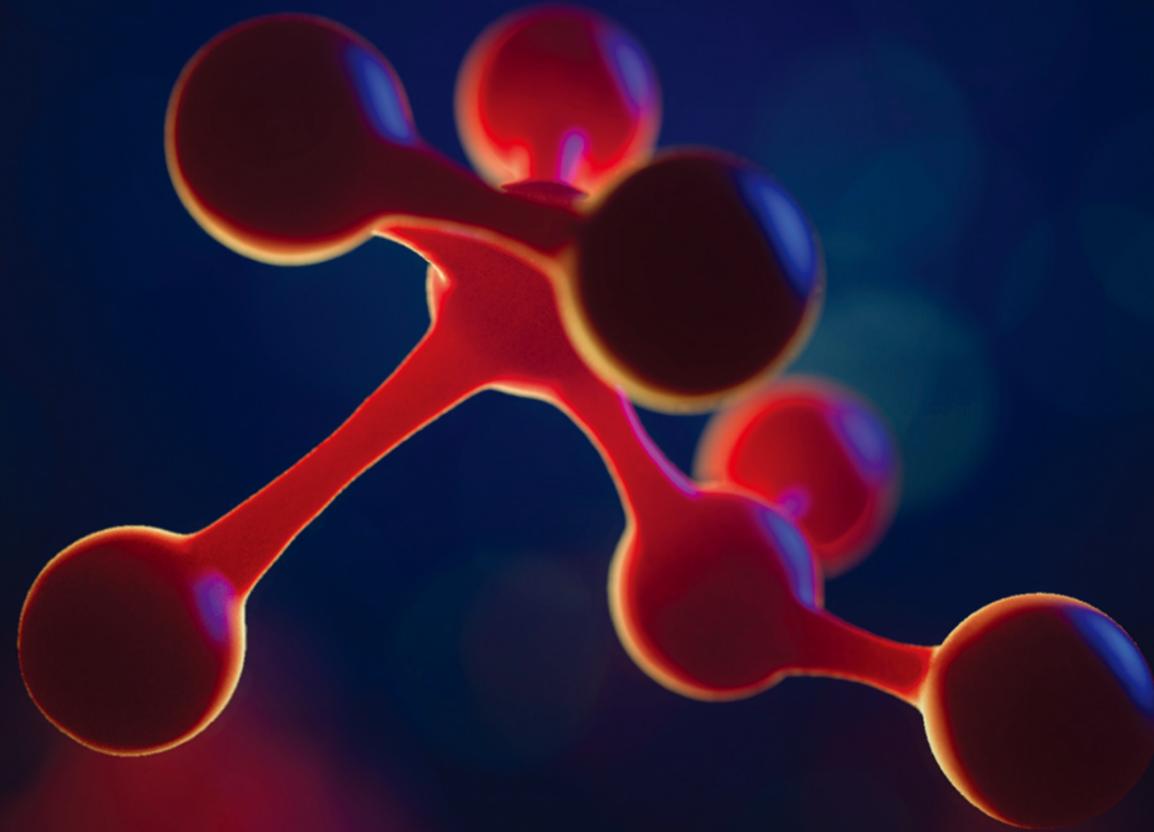
最後に、本誌の制作にあたり、ご多忙の中、ご協力いただきました日本人研究者の皆様にご心より御礼申し上げます。そして、多大なるご支援を賜りましたコスモ・バイオ株式会社様に深く感謝を申し上げます。

2024 年 3 月
編集チーム一同

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2023

サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者

1月13日号 RESEARCH ARTICLE	抗PD-1抗体で細胞膜近傍領域を認識するものはPD-1アゴニストであり、炎症疾患に対する抑制作用を発揮する 4 Anti-PD-1 antibodies recognizing the membrane-proximal region are PD-1 agonists that can down-regulate inflammatory diseases 神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 免疫機構研究部 部長 太田 明夫
2月10日号 RESEARCH ARTICLE	ヒトIL-23は抗酸菌に対するIFN- γ 依存性免疫に不可欠である 6 Human IL-23 is essential for IFN- γ -dependent immunity to mycobacteria Graduate Fellow, The Rockefeller University; St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University 大岸 誠人 Graduate Student, Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U1163, Necker Hospital for Sick Children Quentin Philippot Research Director, Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U1163, Necker Hospital for Sick Children Anne Puel
3月31日号 RESEARCH ARTICLE	セラストールはCOMMD3/8複合体を標的として液性免疫応答と自己免疫を抑制する 8 Celastrol suppresses humoral immune responses and autoimmunity by targeting the COMMD3/8 complex 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫応答動態学研究室 助教 白井 太一朗 大阪大学 微生物病研究所 免疫応答動態分野 助教(兼任) 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫応答動態学研究室 教授 鈴木 一博 大阪大学 微生物病研究所 免疫応答動態分野 教授(兼任) 大阪大学 感染症総合教育研究拠点 教授(兼任)
8月4日号 RESEARCH ARTICLE	1-オレオイル-リゾホスファチジルエタノールアミンはT _H 17細胞のROR γ t活性を誘導する 10 1-Oleoyl-lysophosphatidylethanolamine stimulates ROR γ t activity in T _H 17 cells かずさDNA研究所 オミックス医科学研究室 室長 遠藤 裕介 千葉大学大学院 医学研究院オミックス治療学 特任准教授
8月25日号 RESEARCH ARTICLE	PD-1阻害療法は幹細胞様CD8 T細胞の自己複製を増加させることでエフェクターへの分化促進を補う 12 PD-1 blockade increases the self-renewal of stem-like CD8 T cells to compensate for their accelerated differentiation into effectors Instructor, Emory Vaccine Center and Department of Microbiology and Immunology, Emory University School of Medicine 端本 昌夫 Professor, Emory Vaccine Center and Department of Microbiology and Immunology, Emory University School of Medicine Rafi Ahmed
12月1日号 RESEARCH ARTICLE	冷血脊椎動物において進化した胚中心様構造 14 Cold-blooded vertebrates evolved organized germinal center-like structures 日本大学 生物資源科学部 海洋生物学科 水圏生物病理学研究室 助教 柴崎 康宏 福井県立大学 海洋生物資源学部 先端増殖科学科 魚病・免疫分野 准教授 瀧澤 文雄
12月15日号 RESEARCH ARTICLE	初期のヒト胎児肺における免疫細胞の発生と、上皮細胞の細胞運命決定に果たす役割 16 Early human lung immune cell development and its role in epithelial cell fate Postdoctoral Fellow, UCL Respiratory, Division of Medicine, University College London 東京慈恵会医科大学 内科学講座 呼吸器内科 助教 吉田 昌弘



Publish your research in the *Science* family of journals

The *Science* family of journals (*Science*, *Science Advances*, *Science Immunology*, *Science Robotics*, *Science Signaling*, and *Science Translational Medicine*) are among the most highly-regarded journals in the world for quality and selectivity. Our peer-reviewed journals are committed to publishing cutting-edge research, incisive scientific commentary, and insights on what's important to the scientific world at the highest standards.

Submit your research today!

Learn more at [Science.org/journals](https://www.science.org/journals)

Science
JOURNALS AAAS



抗PD-1抗体で細胞膜近傍領域を認識するものはPD-1アゴニストであり、炎症疾患に対する抑制作用を発揮する

Anti-PD-1 antibodies recognizing the membrane-proximal region are PD-1 agonists that can down-regulate inflammatory diseases



太田 明夫 Akio Ohta
神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 免疫機構研究部 部長

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact E-mail : ohta-a@fbri.org
所在地 : 650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町6-3-7
URL : <https://www.fbri-kobe.org/>

Abstract

PD-1による抑制的な免疫調節は、免疫細胞の過剰な活性化とそれが原因となる炎症性疾患を防止している。PD-1はその影響力の高さから、免疫応答を薬剤によって調節するための有力な標的分子であり、実際に抗PD-1ブロッキング抗体は、がん治療に広く使用されている。しかし、逆に免疫抑制活性を刺激する抗PD-1アゴニスト抗体が成立するために必要な特性についてはほとんど知られていない。本稿では、PD-1アゴニスト抗体は膜近位細胞外領域を認識する抗体群の中に存在することを明らかにした。これに対して、PD-1ブロッキング抗体は膜遠位の領域に結合する。この傾向は、抗ヒトPD-1モノクローナル抗体81種の解析において一貫していた。PD-1アゴニスト抗体はPD-1分子を架橋することによって免疫抑制的なシグナル伝達を誘導するため、ヒトT細胞に対する免疫抑制活性は抗体分子のFc γ RIIB結合を増強するFcエンジニアリングによって顕著に改善された。PD-1アゴニスト抗体はマウス疾患モデルにおいて炎症を抑制したことから、自己免疫疾患を含む様々な炎症性疾患の治療における新たな選択肢となる可能性が示唆された。



まだまだ自分はこれからだと考える場合

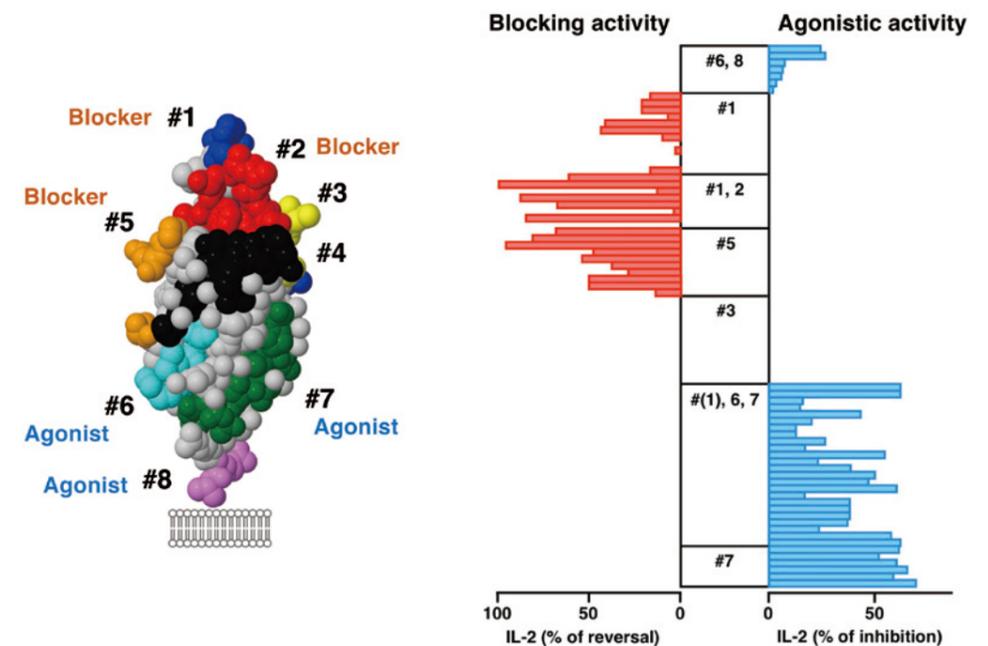
私たちが相手にしているのは世界です。研究成果を世に問うということは、大概は世界相手なのだから当然です。これがスポーツなどであれば、国内のステップを駆け上がった者がゆくゆくは世界最高峰の場に出たりするような構造なのですが、研究だとこれが卒業していきなり世界大会みたいなものです。ただ、これをいきなり大海に放り出されたら取るか、いきなり世界に思い知らせるチャンス到来と取るか。ここは、だからこそやり甲斐があると思っておこうではありませんか。これはなかなかすごいことだと思います。他の生業では世界を相手にできることなんてなかなかないですから。それで分野のトップジャーナルに論文が載れば、世界を相手に自分の実力で1勝を挙げたのであると自負しても良いのです。1勝とはいわず、10勝でも100勝でも挙げていると決まっています。研究する場だって、色々なところを経験して行くのも乙なものです。そうすれば、日本での研究環境との違いでなにかと気付くことがあるでしょうし、そのうえでどのようにすれば良いかと考える人が増えることがわが国の発展に結びつくというものです。

PD-1の免疫抑制活性を誘導するアゴニスト抗体

PD-1のブロックによる抗腫瘍免疫の増強を実際に目の当たりにすれば、PD-1を積極的に刺激することによる免疫抑制も炎症性疾患の治療法として有力と思えます。しかし、こちらははまだ実用化に至っておりません。抗体というのは医薬品としても便利なのですが、抗PD-1アゴニスト抗体となると、どのようにデザインすればそのような抗体が得られるのかもわからず、研究が進んでおりませんでした。PD-1のブロッキング抗体が見出されてから20年が経つのにです。今回の研究は、その長年にわたる謎を解明しようとしたものです。

一般的に細胞表面レセプターに対するアゴニスト抗体には、レセプター分子をクロスリンクすることで作用を発揮するもの多く見られます。PD-1に対するアゴニスト抗体もその例外ではなく、Fcレセプターを介したPD-1のクロスリンクによってアゴニスト活性を発揮させることができました。これはこれで重要なのですが、アゴニスト抗体に必要な条件がもう一つあって、それはPD-1分子上の認識部位です。PD-1の本来のリガンドであるPD-L1はPD-1分子の先端方面に結合するのですが、ブロッキング抗体というのはこの辺りを認識するものばかりです。これは、その機能を考えると理に適っていると言えるでしょう。これに対して、アゴニスト活性を有する抗体の結合部位は細胞膜近傍部、根元の辺りに集中していました。調べた範囲内で、両方の活性を発揮する抗体はありませんでした。抗PD-1抗体はがん免疫への応用が先行した経緯がありますので、ブロッキング活性を追い求める中でアゴニスト抗体が見逃されてきたのでしょう。もう一点、ヒトでの応用についてですが、抗体をヒト末梢血単核球に加えた時のアゴニスト活性はあまり高くありませんでした。ヒトの免疫系において抗体のFcレセプターへの親和性はマウスに比べて低い傾向があり、それが影響しているようです。実際に抗体のFc部分を加工してヒトFcレセプターへの親和性を増加させると、PD-1アゴニスト活性が大幅に上昇しました。

長年、特別な動きのなかったPD-1アゴニストの臨床応用ですが、最近になって急速に動きが激しくなってきました。大手を含む製薬企業が次々とPD-1アゴニスト抗体の開発を行っています。いくつか臨床試験も始まっており、今回の論文が出た後の話ではありませんが、P2A試験の結果も発表されました。ヒトでの有効性が明らかになるのはまだ先ですが、その間にもPD-1アゴニスト抗体の開発は続くでしょうし、その流れの中で今回の研究が基盤となるようであれば、研究者として嬉しいことです。



図：PD-1アゴニスト抗体の結合部位

アゴニスト抗体はヒトPD-1分子の細胞膜近傍部(#6、7、8の領域)を認識するものに集中している。それに対し、ブロッキング抗体は細胞膜から遠位にあたる#1、2、5の領域に結合する。



ヒトIL-23は抗酸菌に対するIFN- γ 依存性免疫に不可欠である

Human IL-23 is essential for IFN- γ -dependent immunity to mycobacteria



左から大岸 誠人、Quentin Philippot、Anne Puel

大岸 誠人 Masato Ogishi
Graduate Fellow, The Rockefeller University; St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University

Quentin Philippot
Graduate Student, Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U1163, Necker Hospital for Sick Children

Anne Puel
Research Director, Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U1163, Necker Hospital for Sick Children

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact 大岸 誠人 E-mail : oogishi-ky@umin.ac.jp
所在地 : 1230 York Avenue, New York, NY 10065, USA
U R L : <https://scholar.google.co.jp/citations?user=DqIOeZMAAAJ&hl=en>

Abstract

常染色体劣性遺伝性(AR)のIL-12p40またはIL-12R β 1欠損を有する患者は、IFN- γ の産生障害によりメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症(MSMD)を発症するほか、より頻度は低いもののIL-17A/Fの産生障害により慢性皮膚粘膜カンジダ症(CMC)も発症する。本論文では、4家系6例のAR IL-23R欠損症患者を報告している。これらの患者は、4種類の機能喪失型IL23R変異のいずれかについてホモ接合である。全6例がMSMDの既往を有していたが、CMCに罹患していたのは2例のみであった。われわれは、IL-23がMAIT細胞においてのみIL-17Aを誘導することを見出した。これがIL-23に不応性の患者におけるCMC発症率の低さ(不完全浸透)に寄与している可能性がある。対照的に、IL-23はV δ 2陽性 $\gamma\delta$ T細胞とMAIT細胞の定常時ならびに抗酸菌誘導性IFN- γ 免疫の両方に必須であり、おそらくこれらの患者におけるMSMDの浸透度が高いことに寄与している。ヒトIL-23は、ひとつのリンパ球サブセットにおいてカンジダ(*Candida albicans*)に対するIL-17A/F依存性免疫に寄与しているようであるが、少なくとも2つのリンパ球サブセットにおいて抗酸菌に対するIFN- γ 依存性免疫に不可欠である。

先天性遺伝子異常から読み解くヒト免疫学

St. Giles laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases (HGID)は米国ロックフェラー大学ならびにフランス・パリ大学の2つのラボの合同チームです。原発性免疫不全症の責任遺伝子の同定、そして免疫学的機能異常の解明を通じて、ヒトという種のもつ免疫系を理解することを目指しています。写真は、フェロー諸島というノルウェーとアイスランドの中間の群島で行われたラボ同窓会の際の一枚です。国際色豊かな卒業生ならびに現ラボメンバーが昼夜問わず活発に議論・交流しました。日本の医学部を卒業後に米国大学の博士課程へ留学するという進路はそれほどメジャーではないと思いますが、進路に関する相談などは可能な限り対応しますのでご興味ある方はご連絡ください。



抗酸菌感染症を発症したヒトIL-23受容体完全欠損症の検討

われわれの研究室はCOVID-19をはじめ結核、ウイルス性脳炎、肺炎、真菌感染症など、様々な感染症の重症化における個人差を遺伝学的な見地から研究しています。その一環として、当研究室では非結核性=弱毒性抗酸菌(BCG ワクチン株や環境中の抗酸菌)により重篤な臨床症状を呈する希少な先天性免疫不全症(Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease : MSMD)の患者を世界中からリクルートしており、この遺伝免疫学的解析を通じてヒトの抗酸菌に対する免疫系の全容を解き明かすことを目指しています。これまでMSMDの原因としてインターフェロン γ (IFN- γ)ならびにその受容体の先天性欠損症が報告されており、したがってIFN- γ はヒトにおける抗酸菌免疫系に必須であると言えます。同様に、IL-12R β 1欠損はMSMDの原因としては最も頻度の高い遺伝学的異常であり、したがってIL-12ならびにIL-23のシグナルもヒト抗酸菌免疫系に必須と言えます。IL-12はIFN- γ 産生性のヘルパーT細胞(T_H1)の分化誘導に必須であるなど、IFN- γ とのつながりの深いサイトカインとして知られています。一方、IL-23は、マウス等のモデル動物を用いた研究から、IL-17産生性ヘルパーT細胞(T_H17)の分化誘導ならびに侵襲性カンジダ感染症に対する免疫系に必須とされてきましたが、抗酸菌感染症に対しては必須ではないとされており(Chackerian et al., Infect Immun. 2006;74:6092-9.)、IFN- γ 依存性免疫系に対する寄与についてはよくわかっていませんでした。

今回われわれは、IL-23受容体(IL-23R)の遺伝子(IL23R)の極めてまれな機能喪失型変異をホモ接合で有する6例のMSMD患者を報告しました。これらの患者は、全例がMSMDの既往を有していた一方で、慢性皮膚粘膜カンジダ症の既往を有していた患者は2例のみであり不完全浸透でした。患者の有していた4種類のIL23R変異はいずれも生化学的検討から機能喪失型変異であることが確認されました。一方、一般集団の遺伝的変異のデータベースにおいては、IL23RならびにIL23Aの機能喪失型変異のホモ接合体は発見されず、逆にホモ接合の見つかったインフレーム変異は生化学的には機能異常を呈しませんでした。IL-23R欠損細胞を用いた検討から、IL-23はMAIT細胞と呼ばれる特殊な自然免疫系T細胞でのみIL-17Aの発現を誘導することがわかりました。一方で、フローサイトメトリーおよび単一細胞RNASeq解析から、IL-23はNK細胞、MAIT細胞、およびV δ 2陽性 $\gamma\delta$ T細胞という、少なくとも3種類のリンパ球においてIFN- γ の発現を誘導することがわかりました。一方で、抗酸菌反応性CD4⁺メモリーT細胞は正常に形成されていることがわかりました。このことから、IL-23R欠損症においては、自然免疫系IFN- γ 産生細胞の機能不全により一度MSMDを発症するものの、その際に形成された抗酸菌に対する獲得免疫系が自然免疫系を機能代償することにより、それ以降の抗酸菌感染症の重症化を防いでいると考えられました。

われわれの検討は、IL-23経路がマウスと異なりヒト抗酸菌免疫系においては不可欠であることを示しています。さらにこの研究は、IL-23経路が主に自然免疫系リンパ球によるIFN- γ 産生経路において重要な役割を担っていることを示しています。実は、マウスにおいてもIL-23依存性にIL-17産生性CD4⁺メモリーT細胞がIFN- γ 産生性に切り替わるという報告(Hirota et al., Nat Immunol. 2011;12:255-63.)はあるのですが、自然免疫系リンパ球についての検討はこれまでなされてこなかったのではないかと思います。IL-23/IL-17経路に対する抗体医薬品は、乾癬に対する治療薬として国内でも承認されています。しかしながら、乾癬のなかにも尋常性乾癬・関節症性乾癬・膿疱性乾癬など種々の病態があり、またクローン病など他の自己炎症性の病態の合併もしばしば報告されています。特に、MAIT細胞は粘膜に最も多く存在する自然免疫系T細胞であり、クローン病のような粘膜免疫系の異常と思われる疾患における寄与については、IL-17およびIFN- γ の両面からさらなる検討が必要と言えます。一方で、IL-23に対する中和抗体はTNFに対する中和抗体等と異なり、結核の再活性化をもたらすリスクは低いとされており。上述した通り、一度抗酸菌に対する獲得免疫が形成されていれば、IL-23依存性の自然免疫系リンパ球は抗酸菌免疫系において必須ではなくなるという可能性もあります。一方で、現在臨床的に使用されているIL-23に対する中和抗体の活性がIL-23R完全欠損と比べて不完全であるために、抗酸菌に対する易感性という副作用が顕在化していない可能性もあります。IL-23経路に対するヒトならびにモデル動物の双方からのさらなる検討が期待されます。

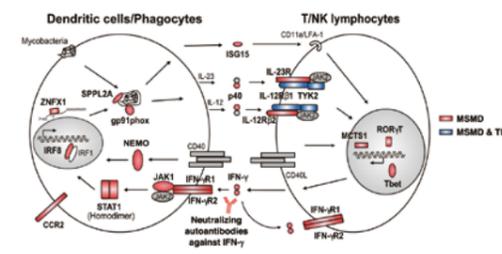


図1: ヒトにおける抗酸菌感染症重症化の原因

赤: MSMDの原因として報告されている遺伝子異常。
IFN- γ に対する中和自己抗体も含めている。
青: MSMDおよび結核高リスクの原因となる遺伝子異常。

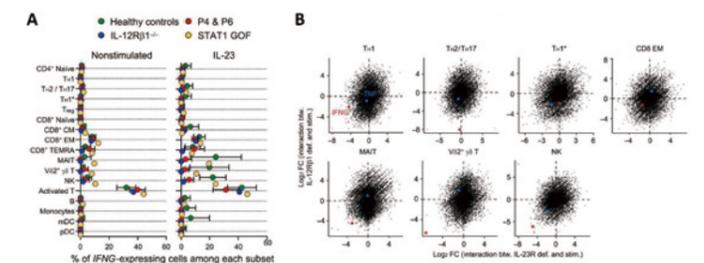


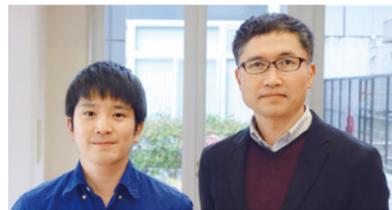
図2: ヒト末梢血リンパ球のIL-23に対する反応の単一細胞RNASeq解析

A: IFNG遺伝子を発現している細胞の割合。赤色はIL-23R欠損症患者(P4およびP6)。B: IL-23誘導性遺伝子発現。横軸は健康人とIL-23R欠損患者におけるIL-23誘導性発現変化量の比。縦軸は健康人とIL-12R β 1欠損症のIL-23誘導性発現変化量の比。マイナスはIL-23R欠損およびIL-12R β 1欠損においてIL-23に対する反応性が低下していることを示す。赤色の点はIFNG遺伝子、青色の点はTNF遺伝子。



セラストールはCOMMD3/8複合体を標的として液性免疫応答と自己免疫を抑制する

Celastrol suppresses humoral immune responses and autoimmunity by targeting the COMMD3/8 complex



左から白井 太一朗、鈴木 一博

白井 太一朗 Taiichiro Shirai
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫応答動態学研究室 助教
大阪大学 微生物病研究所 免疫応答動態分野 助教(兼任)

鈴木 一博 Kazuhiro Suzuki
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫応答動態学研究室 教授
大阪大学 微生物病研究所 免疫応答動態分野 教授(兼任)
大阪大学 感染症総合教育研究拠点 教授(兼任)

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact 白井 太一朗 E-mail: shirai@ifrec.osaka-u.ac.jp 所在地: 565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
U R L : <https://ird.ifrec.osaka-u.ac.jp/>
鈴木 一博 E-mail: ksuzuki@ifrec.osaka-u.ac.jp 所在地: 565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
U R L : <https://ird.ifrec.osaka-u.ac.jp/>

Abstract

セラストールは、抗炎症性の生薬ライコウトウ(*Tripterygium wilfordii*)の主要な薬効成分であるが、その作用機序は十分に解明されていない。本研究では、セラストールが走化性因子受容体のシグナル伝達分子であるCOMMD3/8複合体の機能を阻害することによって、液性免疫応答を抑制し、自己免疫疾患の病態を改善することを明らかにした。まずCOMMD3/8複合体が関節リウマチのマウスモデルにおける病態の進展に寄与することを確認したうえで、COMMD3/8複合体の機能を阻害する化合物を探索した結果、セラストールを同定した。セラストールは液性免疫応答を抑制し、関節リウマチモデルの病態を改善するというように、COMMD3/8複合体を欠損させるのと同様の影響を免疫系にもたらすことがわかった。さらに、セラストールのこれらの作用が、COMMD3/8複合体のセラストール耐性変異体を発現するマウスでは消失したことから、セラストールがCOMMD3/8複合体を標的として免疫抑制作用を発揮することが示された。われわれの研究から、COMMD3/8複合体が自己免疫疾患の創薬標的になりうることを示されるとともに、セラストールがCOMMD3/8複合体を標的とした創薬のリード化合物となる可能性が示唆された。



大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 免疫応答動態学 鈴木研究室

病原体を排除するための効果的な免疫応答を引き起こすためには、体内の免疫細胞が適切なタイミングで適切な場所に移動することが必要不可欠です。一方、自己免疫疾患をはじめとして、免疫系の異常を基盤に発症する疾病にも、免疫細胞の移動は深く関わっています。鈴木研究室では、免疫細胞の中でも獲得免疫を担うリンパ球の移動に焦点を当て、その新しい制御機構や、免疫疾患の病態における意義について研究しています。今回のCOMMD3/8複合体に関する研究ばかりでなく、神経系がリンパ球の体内動態を介して免疫応答を制御するメカニズムについても研究を進めています。現在、大学院生を絶賛募集中です。興味のある方はぜひご連絡ください。

自己免疫疾患の新たな創薬標的を発見

われわれはこれまでに、ケモカインに代表される走化性因子の受容体のシグナル伝達分子として、copper metabolism MURR1 domain-containing (COMMD) 3とCOMMD8から成るタンパク複合体(COMMD3/8複合体)を同定し、COMMD3/8複合体がB細胞の移動と液性免疫応答の誘導に重要な役割を果たすことを明らかにしました(Nakai and Fujimoto et al., J Exp Med. 2019;216:1630-1647.)。しかし、COMMD3/8複合体が自己免疫疾患の病態においてどのような役割を果たしているのかについては、未解明のままでした。

代表的な自己免疫疾患である関節リウマチのマウスモデル、コラーゲン誘発性関節炎においてCOMMD3/8複合体を欠損させたところ、自己抗体の産生が抑制されるのに伴って関節炎の進行が停止したことから(図1AおよびB)、COMMD3/8複合体が関節リウマチの病態の進展に寄与することが示唆されました。そこでわれわれは、自己免疫疾患の新規治療薬の開発を意図して、COMMD3/8複合体の機能を阻害する化合物の同定を試みました。COMMD3/8複合体の機能はCOMMD3とCOMMD8の会合に依存するため、それらを解離させる化合物をスクリーニングした結果、最も活性の高い化合物としてセラストールを同定しました。セラストールは抗炎症性の生薬ライコウトウの主要な薬効成分ですが、その作用機序は十分に解明されていませんでした。セラストールとCOMMD3/8複合体の結合様式について解析した結果、セラストールがCOMMD3の170番目のシステイン残基(C170)と共有結合を形成することで、COMMD3とCOMMD8を解離させることが明らかになりました(図2)。また、B細胞の移動、液性免疫応答、コラーゲン誘発性関節炎のいずれにおいても、セラストールがCOMMD3/8複合体を欠損させるのと同様の影響をもたらすことがわかりました(図1CおよびD)。さらに、COMMD3のC170をアラニンに置換し、セラストールと結合できなくなったCOMMD3/8複合体の変異体を発現するマウスでは、セラストールの作用が消失しました。これらの結果は、COMMD3/8複合体がセラストールの主要な標的分子であることを示しています。

われわれの研究から、COMMD3/8複合体が自己免疫疾患の新たな創薬標的になりうることを示されました。また、本研究は、セラストールがCOMMD3/8複合体を標的分子として免疫抑制作用を発揮することを明らかにした点においても有意義です。COMMD3/8複合体の阻害化合物としてセラストールが同定されたことから、セラストールをリード化合物とするCOMMD3/8複合体の阻害剤の開発が可能になります。したがって、本研究はCOMMD3/8複合体を標的とした自己免疫疾患の新規治療薬の開発に直結します。

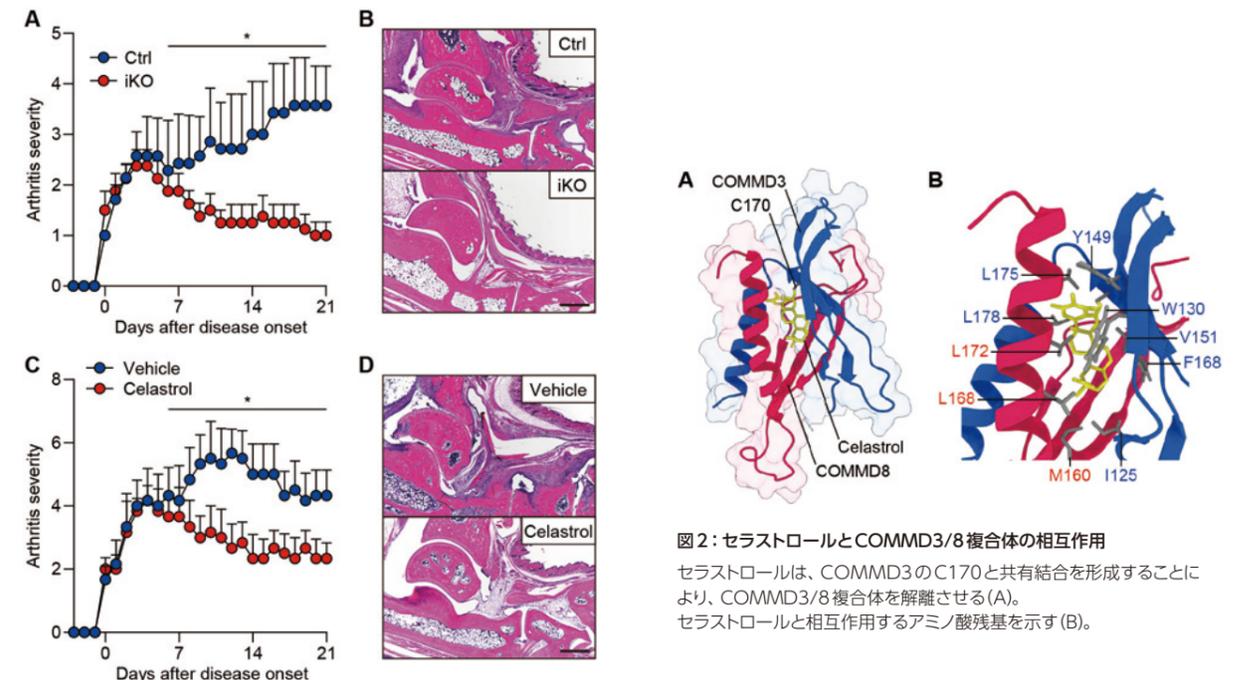


図1: COMMD3/8複合体の機能欠損・阻害がコラーゲン誘発性関節炎に及ぼす影響

COMMD3/8複合体の欠損(AおよびB)およびセラストールの投与(CおよびD)により、関節炎の進行が抑制される。スケールバーは500µm。

図2: セラストールとCOMMD3/8複合体の相互作用
セラストールは、COMMD3のC170と共有結合を形成することにより、COMMD3/8複合体を解離させる(A)。セラストールと相互作用するアミノ酸残基を示す(B)。



1-オレオイル-リゾホスファチジルエタノールアミンは T_H17 細胞の ROR γ t 活性を誘導する

1-Oleoyl-lysophosphatidylethanolamine stimulates ROR γ t activity in T_H17 cells



遠藤 裕介 Yusuke Endo
かずさDNA研究所 オミックス医科学研究室 室長
千葉大学大学院 医学研究院オミックス治療学 特任准教授

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact E-mail : endo@kazusa.or.jp
所在地 : 292-0818 千葉県木更津市かずさ鎌定 2-6-7
URL : <https://www.kazusa.or.jp/laboratories/advanced-department/omics-lab/>

Abstract

脂肪酸合成をはじめとした代謝フラックスは、IL-17産生ヘルパー T (Th17) 細胞の分化に不可欠な役割を果たしている。しかし、その過程に関与する正確な酵素と脂質代謝物、またそれらがいかにして Th17 細胞の分化の指標となる転写シグネチャーを促進するかについてはほとんどわかっていない。本研究では、CRISPR ベースのプールスクリーニングとアンバイアスリピドミクス解析から、1-オレオイル-リゾホスファチジルエタノールアミンが、Th17 細胞分化のマスター転写因子であるレチノイド関連オファオン受容体 γ t (ROR γ t) 活性の重要脂質モジュレーターとして作用することを明らかにした。また、この特異的脂質の合成、および Th17 細胞分化に必要な5つの代謝酵素として GPAM、GPAT3、LPLAT1、PLA2G12A、および SCD2 を特定した。さらに、T 細胞特異的な *Pla2g12a* 欠損マウスを用いた解析から、1-オレオイル-リゾホスファチジルエタノールアミンは *Pla2g12a* 欠損 Th17 細胞で減少し、その細胞ではインターロイキン-17 (IL-17) 産生の抑制と、Th17 細胞の分化に必要なコア転写プログラムの破綻をもたらした。こうした結果と一致するように、この遺伝子欠損マウスでは、多発性硬化症の実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて著しい病態改善が認められた。したがって、本研究の結果は、1-オレオイル-リゾホスファチジルエタノールアミンが、ROR γ t 誘導性の Th17 細胞分化と Th17 細胞の病原性を促進する特異的脂質代謝産物であることを示している。



「代謝で免疫を制御する」ことを目指して

私たちの研究室では、「代謝で免疫を制御する」をモチーフにこれまで接点があると考えられていなかった免疫システムと代謝システムの連携について中心的に解析を行っています。具体的には、特定の代謝経路・代謝物による免疫細胞の分化/機能制御を解明する基礎研究から、肥満や糖尿病に代表されるメタボリックシンドロームおよびアレルギー等の免疫疾患の疾患治療を目指した応用研究を進めています。また、これらの複雑かつ未知な研究対象をシステムチックに解析するべく、トランスクリプトーム、プロテオームおよびメタボロームなどの各種オミックス解析の統合に加え、シングルセル解析およびエピゲノム編集システム構築などのテクノロジー開発についても推進しています。免疫システムについて、代謝という新たな観点から取り組みたいという方はぜひご連絡ください!!

Th17細胞の分化に必須となる特異的脂質を世界で初めて同定

ここ数年の研究から、免疫システムと代謝システムを担う細胞の相互作用により生活習慣病や免疫疾患の治療を目指したイムノメタボリズム研究が注目されています。例えば肥満環境下においては、自己免疫疾患を誘導する能力が高い Th17 細胞が増加する一方、免疫反応の収束に関わる制御性 T 細胞が減少することが報告されています。これまでの私たちの研究から、Th17 細胞は脂質代謝によってコントロールされることがわかってきましたが (Endo et al., Cell Rep. 2015;12:1042-55.)、具体的にどのような脂質が Th17 細胞を増加させるのかは不明でした。

本研究では、ゲノム編集技術を用いた大規模スクリーニングによって、Th17 細胞を増加させる5つの脂質代謝酵素 (GPAM、GPAT3、LPLAT1、PLA2G12A、SCD2) を新たに発見しました。また、かずさDNA研究所が有する最先端の脂質大規模スクリーニングシステムにより、Th17 細胞およびその病原性を増加させる機能性脂質 1-オレオイル-リゾホスファチジルエタノールアミン (LPE [1-18:1]) を世界で初めて同定しました。1-オレオイル-リゾホスファチジルエタノールアミンは、Th17 細胞の主要な転写因子 ROR γ t と特異的に結合して機能することがわかりました。さらに、5つの酵素のうち最終段階で働く PLA2G12A 酵素の機能を抑えることで、多発性硬化症のモデルである EAE (実験的自己免疫性脳脊髄炎; Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) の病態が顕著に改善されることが認められました。

今回私たちが同定した5つの脂質代謝酵素や LPE [1-18:1] は、疾患を引き起こす Th17 細胞の増加に非常に重要な役割を果たしていることから、自己免疫性炎症疾患の「ドライバー因子」であると言えます (図)。今後、これらの脂質代謝酵素や LPE [1-18:1] と種々の自己免疫疾患病態との関連について、ヒト臨床検体を用いて評価することで、Th17 細胞による炎症性疾患の予防、新規診断マーカー、ならびに治療に結びつく可能性が広がると考えられます。また、私たちはこれまでの研究で肥満患者の Th17 細胞と脂質代謝の割合に相関を認めていることから、今後、これらの因子に関わる脂質代謝経路を創薬ターゲットとすることで、将来的にメタボリックシンドロームの克服に役立つことが期待されます。

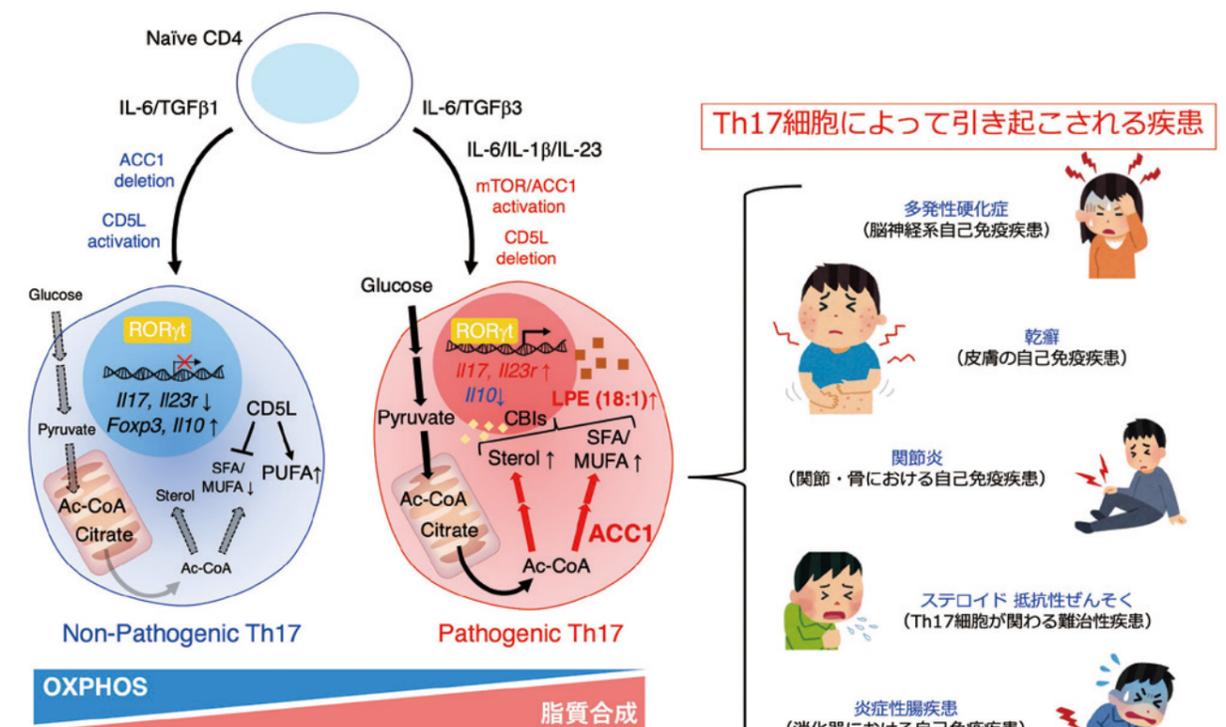


図: Pathogenic Th17細胞が誘導される仕組み
脂質 LPE [1-18:1] は、ROR γ t を活性化させることで Pathogenic Th17 細胞を誘導する。
誘導された Pathogenic Th17 細胞により多発性硬化症や乾癬などの難治性疾患が引き起こされる。



PD-1 阻害療法は幹細胞様 CD8 T 細胞の自己複製を増加させることでエフェクターへの分化促進を補う

PD-1 blockade increases the self-renewal of stem-like CD8 T cells to compensate for their accelerated differentiation into effectors



端本 昌夫 Masao Hashimoto
Instructor, Emory Vaccine Center and Department of Microbiology and Immunology,
Emory University School of Medicine

Rafi Ahmed
Professor, Emory Vaccine Center and Department of Microbiology and Immunology,
Emory University School of Medicine

写真は端本 昌夫

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QR コードから原文でご確認ください。

Contact

端本 昌夫 E-mail: mhashi4@emory.edu
所在地: 1510 Clifton Road NE, Suite G211, Atlanta, GA 30322, USA
URL: <https://med.emory.edu/departments/microbiology-immunology/research/labs/ahmed/index.html>

Abstract

PD-1⁺TCF-1⁺ 幹細胞様 CD8 T 細胞は、慢性ウイルス感染およびがんにおける T 細胞免疫を維持するための重要な資源細胞として作用している。さらに、この細胞群は Programmed death protein 1 (PD-1) を標的とする免疫療法後に生じるエフェクター CD8 T 細胞の爆発的な増殖の供給源にもなっている。その一方で、チェックポイント阻害によりエフェクター細胞の分化が増加するにつれて、この PD-1⁺TCF-1⁺ 幹細胞様 CD8 T 細胞の数が減少するかどうかについてはこれまでわかっていなかった。今回われわれは、慢性リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) 感染のマウスモデルを用いてこの研究課題に取り組んだ。慢性感染マウスに αPD-1 または αPD-L1 抗体を投与すると、ウイルス特異的幹細胞様 CD8 T 細胞からのエフェクター細胞の分化が増加したが、それに加えて幹細胞様 CD8 T 細胞自身の自己複製も mTOR 依存的に増加しており、その細胞群の数が維持されていた。これらの幹細胞様 CD8 T 細胞の分裂の機序を理解するために顕微鏡を用いた解析を行ったところ、PD-1 標的療法後には個々の分裂細胞が自己複製性の TCF-1⁺ 姉妹細胞とともに TCF-1⁻ 娘細胞となっており、この非対称分裂が幹細胞様 CD8 T 細胞の数を維持するのに役立っていることがわかった。さらに、PD-1⁺TCF-1⁺ 幹細胞様 CD8 T 細胞は、ウイルス感染および PD-1 阻害剤の反復投与に対する応答に際して、その転写プログラムおよび in vivo での機能性を保持していた。これらの結果から、PD-1 阻害療法はエフェクター細胞の分化を増加させても幹細胞様 CD8 T 細胞集団を枯渇させないことが明らかとなった。本研究で得られた知見は、ヒトにおける PD-1 を標的とする免疫療法に影響を及ぼすものである。



Ahmed Trainee Symposium での集合写真

2023年9月にDr. Rafi Ahmedの75歳の誕生日を祝うためにこれまでのTraineeがEmory大学に集まり、シンポジウムが開かれました。Ahmed labからは免疫学分野で活躍している研究者が数多く輩出されています。私もDr. Ahmedからは多くのことを学びましたが、研究者に最も大事な要素というのは研究に対する情熱を何十年にもわたって持ち続けられることではないかと感じています。これからも、医学の発展に少しでも貢献できるような研究を展開できるように努力していきたいと思っています。

幹細胞様 CD8 T 細胞は PD-1 療法中に自己複製の増加により維持される

現在、PD-1/PD-L1 免疫抑制経路を標的とした免疫療法が様々ながんに対して有効な治療法として用いられています。PD-1 療法の作用機序の一つとして、機能障害に陥った抗原特異的 CD8 T 細胞 (T 細胞疲弊) の活性化が以前から提唱されていますが、近年の研究によって、抗原特異的 CD8 T 細胞の一部を形成する PD-1⁺TCF-1⁺ 幹細胞様 CD8 T 細胞が PD-1 療法後のエフェクター細胞の増加の供給源になっていることが明らかになっています。がんに対する免疫療法においては PD-1 標的療法が継続的に使用されることが多いですが、そうした状況で T 細胞の免疫応答を増強するのに重要な供給源となっている PD-1⁺TCF-1⁺ 幹細胞様 CD8 T 細胞は枯渇していくことはないのか、という疑問が本研究に取り組みきっかけになっています。

本研究では、慢性リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) 感染のマウスモデルという、T 細胞疲弊の研究をする際に最もよく使われる実験系の一つを用いています。LCMV に慢性感染したマウスに抗 PD-1 抗体または抗 PD-L1 抗体を投与すると、ウイルス特異的幹細胞様 CD8 T 細胞からのエフェクター細胞の分化が増加するのですが、幹細胞様 CD8 T 細胞自身も自己複製の増加によりその数が維持されていることがわかりました。顕微鏡を用いた解析を行ったところ、PD-1 標的療法後には個々の分裂細胞が自己複製性の TCF-1⁺ 姉妹細胞になるとともに TCF-1⁻ 娘細胞となっており、この非対称分裂が幹細胞様 CD8 T 細胞の数を維持するのに役立っていることが示唆されました。さらに PD-1⁺TCF-1⁺ 幹細胞様 CD8 T 細胞は、ウイルス感染および PD-1 阻害剤の反復投与に対して応答する際に、その転写プログラムおよび in vivo での機能性を保持していることが確認されました。これらの結果から、PD-1 の阻害はエフェクター細胞の分化を増加させても幹細胞様 CD8 T 細胞集団を枯渇させないことが明らかになりました。本研究で得られた知見は、PD-1 を標的とするがん免疫療法の機序を理解する上で重要だと考えられます。

今後の研究課題の一つとしては、「幹細胞様 CD8 T 細胞が非対称分裂も含めた自己複製によってそれ自身を維持している」という現象が他の様々な免疫療法の場面でも起こっているかどうか、ということがあげられます。さらに、こうした幹細胞様 CD8 T 細胞はがん、慢性感染だけでなく、自己免疫疾患などでも存在することが知られていますので、そういった領域での研究の展開も今後期待されると考えられます。

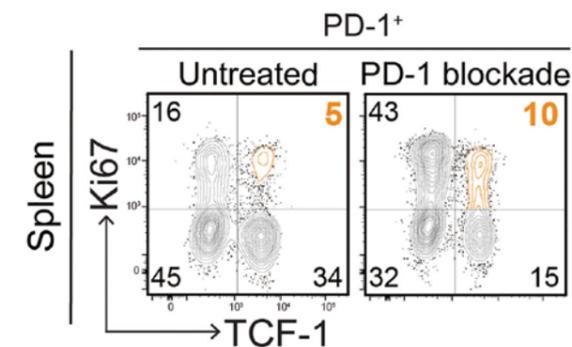


図1: PD-1 療法により幹細胞様 CD8 T 細胞の自己複製が増加する。PD-1 療法中には、PD-1⁺TCF-1⁺CD8⁺ T 細胞の自己複製 (Ki-67⁺) が非治療群と比較して増加している。

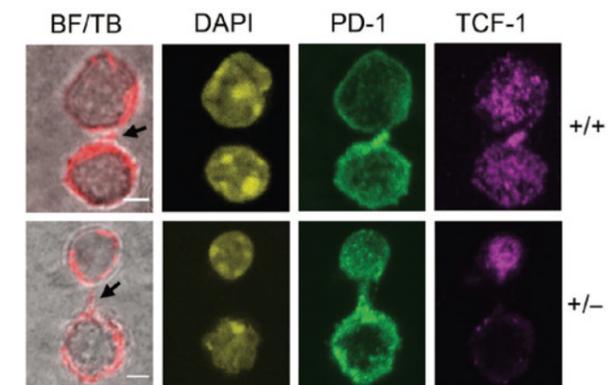


図2: 幹細胞様 CD8 T 細胞は PD-1 療法中に非対称分裂することにより維持される。PD-1 標的療法後には、PD-1⁺TCF-1⁺CD8⁺ T 細胞が分裂する際に、自己複製性の TCF-1⁺ 姉妹細胞 (上段、+/+) とともに TCF-1⁻ 娘細胞 (下段、+/-) となっている。



冷血脊椎動物において進化した胚中心様構造

Cold-blooded vertebrates evolved organized germinal center-like structures



左から柴崎 康宏、瀧澤 文雄

柴崎 康宏 Yasuhiro Shibasaki
日本大学 生物資源科学部 海洋生物学科 水圏生物病理学研究室 助教

瀧澤 文雄 Fumio Takizawa
福井県立大学 海洋生物資源学部 先端増殖殖科学科 魚病・免疫分野 准教授

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact 柴崎 康宏 E-mail: shibasaki.yasuhiro@nihon-u.ac.jp 所在地: 252-0880 神奈川県藤沢市亀井野1866 U R L: <http://www.msr-nihon-university.org/>
瀧澤 文雄 E-mail: takizawa@fpu.ac.jp 所在地: 917-0116 福井県小浜市堅海49-8-2 U R L: <https://sites.google.com/g.fpu.ac.jp/kaiseiko>

Abstract

胚中心(GC)や組織化された二次リンパ微細構造(SLM)は、脊椎動物の進化の最後に現れた恒温動物が獲得したものと考えられている。恒温動物の祖先にあたる冷血動物は、GCやSLMが欠如しているにもかかわらず、感染や免疫によって強力な二次抗体応答を引き起こすことが知られている。しかし、冷血動物において、どこでどのようにして獲得免疫応答が誘導されるかは、ほとんど明らかになっていない。本研究では、真骨魚類のニジマスにおいて、白点虫(*Ichthyophthirius multifiliis*: Ich)を感染させたところ、脾臓のメラノマクロファージセンター(melanomacrophage center: MMC)の周囲に、活発に増殖するIgM⁺ B細胞とCD4⁺ T細胞の凝集が形成されることを見出した。われわれは、この構造をMMC関連リンパ凝集(MMC-associated lymphoid aggregate: M-LA)と名付けた。M-LAの多くは、抗原特異的B細胞を含んでいた。レーザーマイクロディセクションにより得た脾臓のM-LAおよび非M-LA領域におけるIgM重鎖のCDR3レパートア解析を行ったところ、Ich感染で誘導されたB細胞クローンは、感染魚のM-LA内でのみ高度に共有されていた。これは、M-LAにおいてポリクローナルな抗原特異的B細胞のクローン増殖が起きていることを示している。さらに、M-LA内のB細胞では、恒温動物における胚中心B細胞の特徴でもある①活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)の高発現、②顕著なアポトーシスの誘導、および③Igμ遺伝子の高頻度体細胞超突然変異が認められた。これは、冷血動物がGCに類似した役割をもつ組織化されたSLMを持つことを示している。さらに、M-LAと哺乳類のポリクローナルGCにおける発生と機能に関わるメカニズムが原始的に保存されていることを示している。



魚類免疫機構の解明を通して免疫の進化の理解と魚類養殖の発展への貢献を目指す

柴崎の研究室(日本大学海洋生物学科・水圏生物病理学)は、魚類の抗体産生機構の解明や、魚病ウイルスの感染メカニズムの解明、魚病の予防法の開発を中心テーマとして取り組んでいます。学生の多い私立大学らしく、大学院生よりずっと多い20名近くの卒業生が在籍しており、日々楽しく(騒がしく)研究に取り組んでいます。瀧澤の研究室は、魚類のT細胞を中心に免疫記憶の形成機構の解明に取り組んでいます。先端増殖殖科学科は2022年度に新設された学科で、キャンパスや研究棟も2023年度にでき上がったばかりです。充実した新しい研究設備・機器の下で福井県の養殖魚や小型魚類を用いて研究を行っています。研究室はそれぞれ、神奈川(日大)、福井(福井県立大)と離れた場所ではありますが、お互いに交流して共同研究を行うなど、魚類免疫機構の解明を目指して切磋琢磨しながら研究に取り組んでいます。われわれの研究に興味を持って頂いた方は、ぜひご連絡下さい。

恒温動物で獲得したと思われていた胚中心様構造を新骨魚類で発見

胚中心などの二次リンパ組織中の組織化された微小構造(SLM)は、進化の過程で恒温脊椎動物である哺乳類や鳥類が初めて獲得したと考えられています。SLMは、抗原と免疫細胞の出会い、抗原特異的B細胞のクローン増殖や親和性成熟といった獲得免疫応答を効率的に引き起こすのに重要な役割を担っていると考えられます。一方で、真骨魚類を含む冷血動物は、胚中心などのSLMを持たないため、どこでどのようにして獲得免疫応答が誘導されるのか不明でした。そこで本研究は、真骨魚における抗原特異的抗体の産生誘導の場を明らかにし、どのように抗体が産生誘導されるのかを調べることを目的としました。

本研究では、魚に寄生する白点虫を感染させたニジマスにおけるリンパ球活性化の場を調べました。その結果、二回目感染後に脾臓のメラノマクロファージセンター(MMC)周辺で、活発に増殖するIgM⁺ B細胞とCD4⁺ T細胞の凝集が認められました(図1)。これらの細胞は、B細胞・T細胞ゾーンを形成しており、この凝集をメラノマクロファージセンター関連リンパ凝集(M-LA)と名付けました。また、DNP-KLH抗原を免疫した魚では、二次免疫後に形成されたM-LA中に抗原特異的な抗体を産生するIgM⁺ B細胞が多く検出され、M-LAが抗原特異的B細胞の誘導の場であることが示唆されました(図2)。そこで、M-LAにおけるIgM⁺ B細胞のクローン増殖を調べるため、白点虫感染魚のB細胞ゾーンをレーザーマイクロディセクションにより分取し、IgM重鎖のCDR3領域のレパートア解析を行いました。その結果、非M-LA領域の未感染魚と比較し、感染魚のM-LA領域ではCDR3領域の配列が高頻度で共有されており、B細胞がクローナルに増殖していることが示唆されました。さらに、M-LA領域では、感染時に体細胞高頻度突然変異に関与するAIDを高発現するB細胞の存在や、アポトーシスを起こしているB細胞も認められ、M-LA領域のB細胞ゾーンでは、抗体の親和性成熟が起きていることも明らかとなりました。これまで、冷血動物は胚中心のような組織化されたSLMを持たないと考えられてきましたが、これらの結果から、冷血動物である真骨魚類においても感染や免疫に伴い胚中心様構造を形成することが明らかとなりました。

食料安全保障に対する対策として、魚類養殖が注目されていますが、魚病被害が問題となっています。魚病対策として水産用ワクチンが利用されていますが、魚類においては獲得免疫応答のメカニズムについて不明な点が多く、ワクチンの作用機序についても不明な点が多いのが現状です。本研究による抗体産生応答の誘導部位や誘導メカニズムに関する知見は、より効果的な水産用ワクチンの開発にも役立つと期待されます。

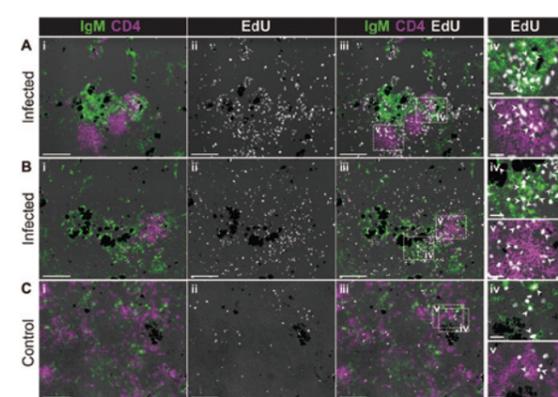


図1: 感染に応答して脾臓のMMC周囲には活発に増殖するIgM⁺ B細胞とCD4⁺ T細胞の凝集(M-LA)が形成される

健常魚(C)の脾臓では、IgM⁺ B細胞(緑色)とCD4⁺ T細胞(紫色)は散在しているが、白点虫を感染させた魚(A, B)では、MMC(黒色)の周囲にIgM⁺ B細胞やCD4⁺ T細胞の凝集が形成され、これらの細胞の活発な増殖(白色)が認められた。

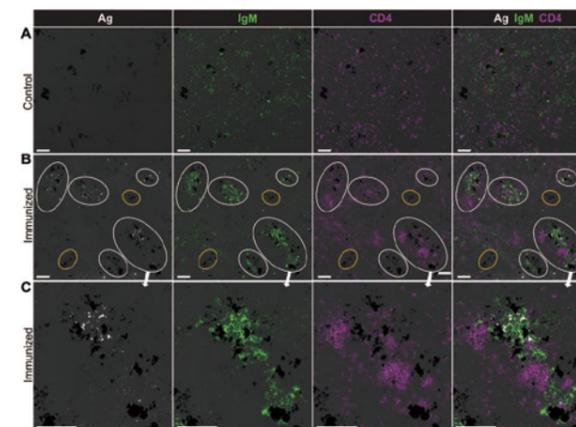


図2: 抗原特異的IgM⁺ B細胞はM-LA領域に局在する

DNP-KLHで免疫した魚に対し、抗原(Ag)プローブ(PE標識DNP)を用いて染色したところ、IgM⁺ B細胞(緑色)とCD4⁺ T細胞(紫色)が凝集する脾臓M-LA領域において抗原(白色)に対する特異的IgM⁺ B細胞(緑色)が局在していた。



初期のヒト胎児肺における免疫細胞の発生と、上皮細胞の細胞運命決定に果たす役割

Early human lung immune cell development and its role in epithelial cell fate



吉田 昌弘 Masahiro Yoshida

Postdoctoral Fellow, UCL Respiratory, Division of Medicine, University College London
東京慈恵会医科大学 内科学講座 呼吸器内科 助教

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact E-mail: yoshida-masa@jikei.ac.jp
所在地: 105-8471 東京都港区西新橋3-19-18
URL: <https://researchmap.jp/masahiro.yoshida?lang=ja>

Abstract

ヒトの肺の発生に関する研究は、これまで主に上皮細胞や間葉細胞の種類とその機能を中心に解析されてきた。出生後の気道は粘膜免疫の主要な部位であるにもかかわらず、発生中の肺における免疫細胞の成熟についてはほとんど知られていなかった。また、ヒト胎児肺組織に常在する免疫細胞が子宮内で発達する組織の形成にどのような役割を果たすかという疑問も未解決であった。本研究では、scRNA-seq, smFISH, および免疫組織化学染色などの手法により、ヒト胎児肺免疫細胞の詳細なプロファイリングを行った。胎芽期 (embryonic stage) では、自然リンパ球、ナチュラルキラー細胞、骨髄細胞や前駆細胞などの自然免疫系細胞が早期に出現することが観察された。管状期 (canalicular stage) までに、高レベルの細胞傷害性遺伝子を発現するナイーブTリンパ球や、B-1細胞を含む成熟Bリンパ球の存在が検出された。われわれの解析結果は、胎児の肺がB細胞の完全な成熟のためのニッチを提供していることを示唆している。発生中の免疫細胞の存在と多様性を考慮して、それらが上皮の成熟に与える影響についても解析した。in vitro の検討では、IL-1βが上皮前駆細胞の自己複製サイクルからの脱却と、基底細胞への分化を促進することを発見した。in vivo では、IL-1βを産生する骨髄系細胞が肺全体および上皮先端の幹細胞に隣接して存在しており、免疫細胞がヒト肺上皮の発達に関与する可能性が示唆された。



難治性呼吸器疾患の克服を目指して

University College LondonのUCL Respiratory (呼吸器病学) では、肺癌、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、COVID-19など種々の呼吸器疾患に対するTranslationalな研究が行われており、国際色豊かな環境です。筆者は、Marko Nikolić博士 (写真右端) の率いるLung Regeneration and Development Groupに所属し、発生学の知見から、未熟児呼吸不全や再生医療への応用を目指した研究を行っています。

ヒト胎児の肺における免疫細胞の発生・成熟と、免疫応答以外の新たな役割を解明

気道は直接外界と接し周囲の環境中の汚染物質や感染に晒されており、出生後は気道の生体防御機構により、内部環境の恒常性が維持されています。気道に常在する免疫細胞が担う免疫システムは、生体の主要な粘膜免疫機構の1つです。胚発生の過程で、それぞれの組織に常在する免疫細胞系が確立され、出生後および生涯にわたる免疫システムの基盤が構築されます。しかし、このような気道の免疫システムが、ヒト胎児の肺においてどのように発生し、また気道や肺といった臓器の発生や再生に関与しているかは明らかになっていませんでした。

1. 免疫細胞は胎生5週には肺内に存在し、特に自然免疫細胞が早期に肺に流入することがわかりました。このうち、自然リンパ球やナチュラルキラー細胞、マクロファージは、胎児肺において活発に増殖しており、他の臓器に比較してより豊富に存在することがわかりました。
2. 獲得免疫を担うB細胞リンパ球の成熟は、従来胎児の主要な造血器官である骨髄を中心に行われると考えられていました。しかし本研究では、胎児の肺においてB細胞への分化の過程にあるすべての細胞種が同定されました (図1)。つまり、B細胞の成熟が胎児の肺内で局所的に起こることが示唆されました。
3. 一方T細胞リンパ球の成熟は肺内では生じず、胸腺などの器官で成熟した後に肺内に流入することがわかりました。
4. マクロファージや樹状細胞は、発生中の気道の先端に位置するSOX9⁺幹細胞の近傍に存在し、IL-1βなどのサイトカインを分泌することがわかりました (図2)。SOX9⁺幹細胞から作成したオルガノイドをIL-1βで刺激することにより、気道の上皮細胞への分化が促進されることがわかり、これらの免疫細胞が上皮細胞との相互作用により気道形成に関与することが示唆されました。
5. 本研究で構築された胎児肺における免疫細胞77,559個のシングルセル・マルチオミクス解析結果は一般に公開されており、今後の発生学、免疫学や呼吸器疾患の解析に有用なリソースとして利用可能となっています。

以上の結果は、発育中の胎児の肺組織と免疫細胞との共生関係があることを示しています。一部の免疫細胞は肺組織を发育のための微小環境として利用し、出生時における病原体への応答に備える一方、他の免疫細胞は肺組織を形作るのに役立っています。免疫細胞が発育中の肺内の組織構築に影響を与える可能性があることを知ることは、肺だけでなくヒト臓器における再生療法の可能性を開くものと期待されます。

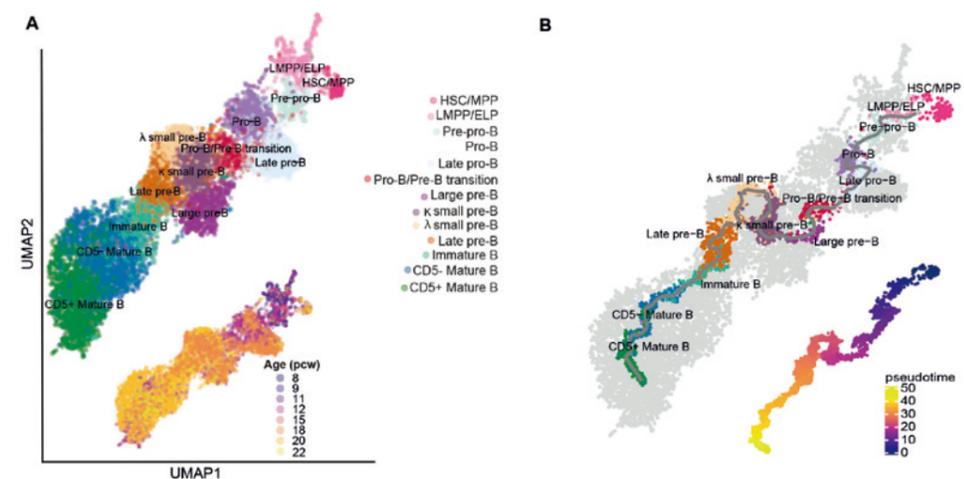


図1: ヒト胎児肺におけるB cellの成熟

(A) 胎児肺のシングルセルRNA解析による、B cell系の各発達段階の細胞クラスターをUMAP上に示す。
(B) HSC/MPPから成熟したB細胞までの疑似系譜解析 (trajectory解析)。

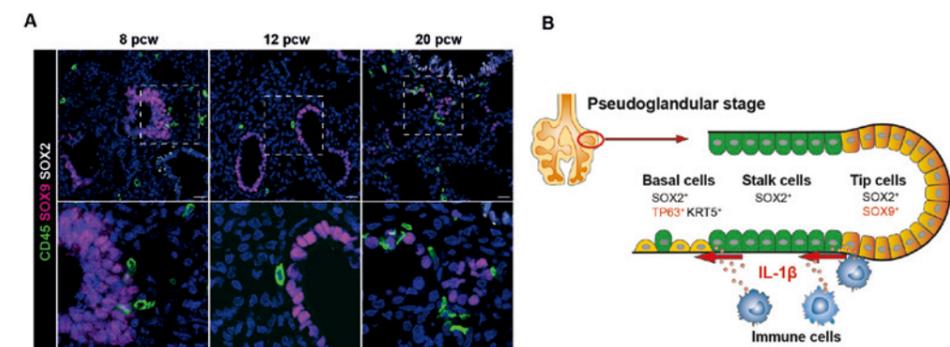


図2: ヒト胎児肺の骨髄系細胞はIL-1βを分泌し、近傍の気道上皮細胞の細胞運命決定に関与する

(A) ヒト胎児肺組織の免疫組織化学染色。CD45⁺免疫細胞 (緑色) は、SOX9⁺上皮幹細胞 (赤色) の近傍に存在する。スケールバー 50μm。
(B) ヒト胎児肺においてIL-1βを分泌する免疫細胞は、気道上皮の先端に位置するSOX9⁺幹細胞 (tip cell) の基底細胞 (basal cell) への分化を誘導する。

Science および姉妹誌の投稿規定

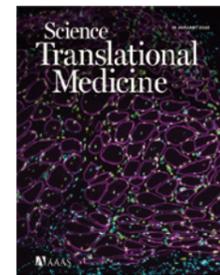
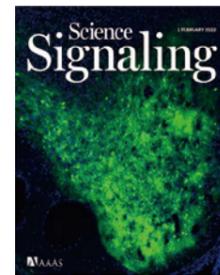
<https://www.science.org/content/page/contributing-science-family-journals>



サイエンス誌(Science)および姉妹誌に投稿する前には必ず各誌のInformation for Authors(投稿規定)をご確認ください。投稿された著者は、われわれの使命の核となっている一連の編集/出版の方針に同意したものと見なされます。

Scienceの投稿規定は、ライセンス、利益相反、オーサーシップ、出版前の機密保持、データと資料の可用性、研究の完全性などのトピックをカバーしています。投稿規定のほとんどは全ジャーナルに共通のものですが、ジャーナルごとに独自の追加規定を設けている場合があります。

各誌に独自の方針と使命/範囲、ならびに投稿時の原稿の準備と提出および/またはレビューの指示に関する具体的な情報については、以下に掲げる各誌のQRコードでご確認ください。



AAASのオープンアクセス

米国科学振興協会(AAAS)とAAASが刊行するScience各誌は、著者に選択の権利を認めるべきだと考えています。科学界から情報(論文)を受け取り、公開する科学論文を正確に記録することに貢献し、その論文の全体的な公正性を保護するといったオープンアクセス(OA)に関する選択肢を提供すること(OAオプション)を、私たちは支持しています。

詳細は以下のURLまたはQRコードでご確認ください。

<https://www.science.org/content/page/open-access-aaas>



[Science.org/journal/scirobotics](https://www.science.org/journal/scirobotics)

DOESN'T YOUR RESEARCH DESERVE THE BEST READERS?

Submit your research:
[cts.ScienceMag.org](https://cts.science.org)

Science Robotics
AAAS

Twitter: @SciRobotics

Facebook: @ScienceRobotics

細胞ごと、ともに挑む。

マルチプロ
multiproTM

免疫プロファイリング抗体カクテル



NEW!

シングルセル RNAseq (scRNAseq) とともに、
細胞内／表面タンパク質発現の同時解析を実現。

オリゴヌクレオチド標識抗体



- ヒト固定細胞用オリゴ標識抗体カクテル
- CD マーカー、サイトカイン、転写因子計 53 種類のタンパク質特異的抗体を配合
- 10x Genomics[®] 社 Chromium Single Cell Gene Expression Flex キット適合

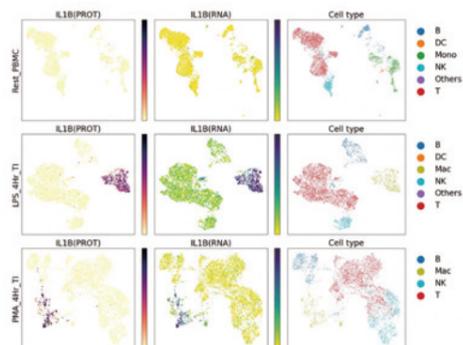
セールス / テクニカルサポート

株式会社 **プロテインテック・ジャパン**

国内販売

人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

マルチプロ
multiproTM を用いた解析例



Proteintech Genomics

✓ 探しま章 Web 検索データベース

100 万品目以上の品ぞろえ、主要な約 12,000 ターゲットの抗体を国内に在庫。

✓ 作リま章 抗体作製受託サービス

お客様とのコミュニケーションを大切にし、高い技術力であらゆるニーズに対応。

ファースト抗体

エピトープデザインからペプチド合成、
免疫までを安価にトライ

翻訳後修飾アミノ酸抗体作製

リン酸化を含む修飾アミノ酸に対する
ポリクローナル抗体を作製

カスタマイズ抗体

使用目的や実験条件に応じて
カスタマイズしたプランをご提案

モノクローナル抗体作製

成果保証の有無を選択可能、
成果品の権利はすべてお客様に帰属



Q 抗体百科



抗体百科

Web版

「コウタイガー」「べぶちどん」は、コスモ・バイオのオリジナルキャラクターです。

人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

お問い合わせ TEL: (03)5632-9610
URL : <https://www.cosmobio.co.jp/>

COSMO BIO

抗体作製 ペプチド合成

コスモ・バイオの受託サービス

コスモ・バイオ札幌事業部のラボで製造しています

エピトープコンサルテーション

- 抗原選択
- キャリアコンジュゲーション
- コスモ・バイオのエピトープデザイン

ポリクローナル抗体作製

- ファースト抗体
- ファースト抗体プラス
- カスタマイズ抗体
 - ▶ 異種動物免疫プラン
 - ▶ 翻訳後修飾抗体作製

モノクローナル抗体作製

- レギュラープラン
- ギャランティープラン
ー マウス・ラット抗体 / 成果保証 & 成功報酬制
- アドバンスドプラン
ー ウサギ・ヒト抗体 / 迅速クローニング
- アニマルフリー VHH プラン

エピトープマッピング

ペプチド合成

- ペプチド合成
ー 修飾品・合成難易度の高いペプチド合成にも対応
- AQUA グレードペプチド合成
ー タンパク質絶対定量用途の
安定同位体標識ペプチド合成
- 糖鎖ペプチド合成

カタログ品

- ペプチド
- 抗体



このサービスの
Web サイトへ



人と科学のステキな未来へ

コスモ・バイオ株式会社