

2016 Issue

Science Translational Medicine

Japanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2015

トランスレーショナルメデイシンに載った
日本人研究者



COSMO BIO CO., LTD.
Inspiration for Life Science

Science
Translational
Medicine
MAAS

このJapanese Scientists in *Science Translational Medicine* (STM) 2015では、2015年の1年間にトランスレーショナルメディシン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、トランスレーショナルメディシン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、2016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
<http://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 Customer Service Office)
〒541-0046 大阪市中央区平野町 1丁目 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 東京本社
〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷 2-9-9
TEL: 03-3405-0603 FAX: 03-3405-0653
<http://www.daishinsha.co.jp/>

発行日

2016年3月

© 2016 American Association for the Advancement of Science (AAAS). All Rights Reserved.

Science Translational Medicine

Japanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2015

トランスレーショナルメディシンに載った日本人研究者

ご挨拶

米国科学振興協会 (AAAS) の公式刊行物である *Science Translational Medicine* (STM) は、世界的な科学学術誌 *Science* の姉妹誌として、トランスレーショナル医療に関する先進的な研究成果を毎週発信しています。Translational research (トランスレーショナル・リサーチ) は日本では「橋渡し研究」とよばれ、基礎研究と応用研究とをつなぐための、実用化を見据えたメカニズム・現象解明の研究を指します。同誌では、疾患に関する研究室ベースの生物学的知見から医薬品などの開発による医療応用を目的とした研究を2009年の創刊以来取り上げています。

本年、新たに「トランスレーショナルメディシンに載った日本人研究者2015」を刊行する運びとなりました。医学を含めた生物学における日本の研究は従来から重要な位置づけを占めており、トランスレーショナル・リサーチについても先進的モデルを提示し続けています。本誌はこれらの研究成果を総括し紹介することで、日本での研究とその結果としての医療応用をさらに推し進めていくことが目的です。

今回は、2015年にSTMに掲載された8報の論文を紹介しています。STMの日本語ウェブサイトではタイトルのみを日本語で掲載していますが、本誌では新たに翻訳したアブストラクトと、さらに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。これらの研究はさまざまな臓器の生体制御、免疫機構、バイオマーカーなど多様なトピックをカバーしており、今後この知見をベースにして、first in human (ヒトに対する最初の医薬品の試験) を経て治療法の開発に結びつくことが期待されます。

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。

2016年3月
編集チーム一同

生命科学研究所の Brave Blossoms

ラグビーワールドカップ2015での日本代表「Brave Blossoms」の活躍は、世界中のラグビーファンを魅了しました。ラグビーファンでなくても、日本代表の活躍を聞いて励まされた方は数多くおられると思います。

One for all, All for oneという言葉があります。もともとはラグビーに発祥した言葉ではありませんが、我が国ではラグビーを想起させるフレーズとして定着しています。単に自己犠牲を美化する意味ではなく、ひとりでは叶わない成果も、身を挺してチームの勝利のために役割を果たし、チームとしての力に変えれば達成できるという姿勢が共感を呼ぶのではないのでしょうか。

科学研究においても、研究室単位で行うばかりではなく、大学、国籍、産官学という枠組みを超えた共同チームによる研究がすでに主流になっています。仮説と検証を経て論理化するサイクルで、客観性を維持するためにもチームを組むことは合理的です。One for all, All for oneの合言葉のもとに、ラグビーでも科学研究でも、基礎の力と前向きな想像力を研ぎ澄ませ、力を合わせて目的に向かえば、ひとりでは得られない成果を花開かせることができると信じます。

この冊子は、*Science*を発行する米国科学振興協会(AAAS)が出版する科学学術誌 *Science Translational Medicine* に、2015年に掲載された日本人研究者とその研究成果を掲載するものです。生命科学の基礎研究の成果を臨床の場に適応(translation)させる取り組みでは、例えば、京都大学などが進めるiPS細胞に関わる研究成果は、既に加齢性黄斑変性への臨床治療応用や心不全治療などへの応用が進められ、毎日のように新しい研究成果が報告されています。私たちは、「トランスレーショナルメディスンに載った日本人研究者」の研究と背景をご紹介しますことで、次の世代を担う子供たちや研究者を志す若い方々が、より広い視野と豊かな想像力をもって、空想や夢を希望として、新しい科学技術の開発と利用へとつなげて行くことを期待しています。

コスモ・バイオ株式会社
櫻井 治久



Japanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2015

トランスレーショナルメディスンに載った日本人研究者

生命科学研究所の Brave Blossoms 2

Science Translational Medicine 投稿について 5

2月18日号
Research Article NPC1L1はビタミンKの腸管吸収における主要レギュレータであり、ワルファリン療法のモジュレータである 6

NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy

東京大学 医学部附属病院 薬剤部 講師 / 第一副部長 高田 龍平

東京大学 医学部附属病院 薬剤部 教授 / 部長 鈴木 洋史

3月18日号
Research Article ヒトの皮膚は機能と表現型の異なるresident T細胞およびrecirculating T細胞の4つの集団により保護されている 8

Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells

Research fellow, Department of Dermatology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

(現 筑波大学 医学医療系 皮膚科 講師) 渡辺 玲

4月8日号
Research Article 抗ヒスタミン薬クロルシクリジンおよび関連化合物の、C型肝炎ウイルス感染治療に対する有効性 10

Repurposing of the antihistamine chlorcyclizine and related compounds for treatment of hepatitis C virus infection

広島大学大学院 歯歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 消化器・代謝内科学 教授 茶山 一彰

広島大学病院 消化器・代謝内科学 講師 今村 道雄

広島大学大学院 歯歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 消化器・代謝内科学 助教 平賀 伸彦

7月29日号
Research Article SHIV_{AD8}感染における広範な中和抗体産生にはT_{FH}細胞の質と量が重要である 12

Quality and quantity of T_{FH} cells are critical for broad antibody development in SHIV_{AD8} infection

Immunology Laboratory, Vaccine Research Center, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health (NIH)

(現) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 アジュバント開発プロジェクト 主任研究員

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・ワクチン学 招聘教員 山本 拓也

Science Translational Medicine 投稿について

Science Translational Medicine は、トランスレーショナル医療 (Translational Medicine) を対象とした最先端の研究成果を取り上げる週刊の科学専門誌です。基礎科学研究者と臨床研究者を結び、患者ケアの世界的な改善を図るためのトランスレーショナル・リサーチについて、最新の知見を取りまとめ、利用可能なデータとして提供することが本誌の主要な目的です。

以下に、*Science Translational Medicine* の Information for Authors (投稿規定) の簡易日本語版を掲載します。あくまでこの記事は抜粋版であり、すべての規定を網羅しているわけではないことをご了承ください。投稿前には、後述のウェブサイトで、最新の完全版を必ずご確認ください。

ポリシー

Science Translational Medicine に論文を投稿する著者は、著者資格、事前出版、研究デザインなどについて定めた論文の要件を満たすと同時に、資金提供を含む利益相反、著作権の所在、アクセスポリシー、報道解禁など著者の権利と責任に関するポリシーに合意する必要があります。詳細は下記のページを必ず投稿前にご確認ください。

Editorial policies : <http://stm.sciencemag.org/content/editorial-policies>

掲載される論文・記事の種類

Research Articles : トランスレーショナル・リサーチに関する画期的な研究成果を発表する原著論文。構成はアブストラクト、本文 (Introduction, Results, Discussion, Materials and Methods, References, Figures and Tables, Supplementary Materials)。8,000 語以内、図表は 8 点まで。Supplementary Material (SOM) を別途添付可。

Focus : *Science Translational Medicine* やその他のジャーナルで発表された最近の論文に関連した短報。アブストラクト (1 センテンス)、本文、References、および図表の説明文を含め 1,800 語以内。References 10 点以内、図表は 1 点のみ。

Editorial : トランスレーショナル・リサーチに関する依頼原稿。1,000 語以内。

Commentary : トランスレーショナル・リサーチに関連する制作、法令、教育などに関する詳細な分析記事。アブストラクト、本文、References、および図表の説明文を含め 2,500 語以内。

Perspectives : 最新のトランスレーショナル・リサーチの進展について第三者の視点から分析する記事。基礎研究、

臨床研究の両者からの視点を含める。アブストラクト、本文、References、および図表の説明文を含め 2,500 語以内。

Reviews : トランスレーショナル・リサーチの仮説や知見についての総説。アブストラクト、本文、References、および図表の説明文を含め 5,000 語以内。

Letter : 過去 2 ヶ月以内に発表された *Science Translational Medicine* の論文に対する返報。1,000 語以内で References 10 点以内、図表は 1 点のみ。

原稿の作成

執筆に関する規程は原稿の種類によって異なります。下記の個別の Information for Authors のページを必ずご覧ください。

Research Articles (初回投稿) : <http://stm.sciencemag.org/content/instructions-authors-new-research-articles>

Research Articles (査読後修正原稿) : <http://stm.sciencemag.org/content/instructions-authors-revised-research-articles>

Focus : <http://stm.sciencemag.org/content/instructions-authors-editorial-focus-perspective-and-commentary-articles>

Editorial : <http://stm.sciencemag.org/content/instructions-authors-editorial-focus-perspective-and-commentary-articles>

Commentary : <http://stm.sciencemag.org/content/instructions-authors-editorial-focus-perspective-and-commentary-articles>

Perspectives : <http://stm.sciencemag.org/content/instructions-authors-editorial-focus-perspective-and-commentary-articles>

Reviews : <http://stm.sciencemag.org/content/instructions-authors-reviews>

投稿

Science Translational Medicine では、オンラインで論文の投稿を受け付けています。ファイル形式等の詳細は上記「原稿の作成」中のリンク先よりご確認ください。

オンライン投稿システム

<https://cts.sciencemag.org>

論文投稿に関する問い合わせ先

E-mail: scitranslmededitors@aaas.org

<http://stm.sciencemag.org/feedback>

9月30日号
Research Article

非ヒト霊長類で DEL-1 は破骨細胞形成を阻止し、炎症性骨喪失を抑制する 14
DEL-1 restrains osteoclastogenesis and inhibits inflammatory bone loss in nonhuman primates

新潟大学大学院 歯学総合研究科 高度口腔機能教育研究センター 助教 前川 知樹

10月14日号
Research Article

アルツハイマー病のマウスモデルにおいて、受容体 GPR3 の欠失によりアミロイドプラーク量が減少し、記憶は改善する 16
Loss of GPR3 reduces the amyloid plaque burden and improves memory in Alzheimer's disease mouse models

理研 BSI 神経蛋白制御研究チーム 副チームリーダー 科学技術振興機構 さきがけ研究者 齊藤 貴志

理研 BSI 神経蛋白制御研究チーム シニアチームリーダー 西道 隆臣

10月21日号
Research Article

様々な種類のリーシュマニアで幅広く保存されており、防御効果のあるリーシュマニア抗原およびそれに対応する CD4⁺ T 細胞の同定 18
Identification of broadly conserved cross-species protective *Leishmania* antigen and its responding CD4⁺ T cells

富山大学大学院 医学薬学研究部 免疫学講座 准教授 岸 裕幸

富山大学大学院 医学薬学研究部 免疫学講座 助教 浜名 洋

富山大学大学院 医学薬学研究部 免疫学講座 下岡 清美

富山大学大学院 医学薬学研究部 免疫学講座 教授 村口 篤

11月11日号
Research Article

ナトリウムリン酸共輸送体 Npt2b を肺胞上皮で欠損させた肺胞微石症のマウスモデルにより推定バイオマーカーと治療戦略が明らかに 20
Modeling pulmonary alveolar microlithiasis by epithelial deletion of the Npt2b sodium phosphate cotransporter reveals putative biomarkers and strategies for treatment

札幌医科大学医学部 呼吸器アレルギー内科学講座 兼 医化学講座 助教 齋藤 充史

NPC1L1はビタミンKの腸管吸収における主要レギュレータであり、ワルファリン療法のモジュレータである

NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy

Tappei Takada^{1,†} Yoshihide Yamanashi¹ Kentaro Konishi¹ Takehito Yamamoto¹ Yu Toyoda¹ Yusuke Masuo¹ Hideaki Yamamoto and Hiroshi Suzuki¹

Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655, Japan.

[†] Corresponding author. E-mail: tappei-ty@umin.ac.jp (T.T.); suzukihi-ty@umin.ac.jp (H.S.)

* These authors contributed equally to this work.



左から高田 龍平、鈴木 洋史

高田 龍平 Tappei Takada
東京大学 医学部附属病院 薬剤部 講師/第一副部長
鈴木 洋史 Hiroshi Suzuki
東京大学 医学部附属病院 薬剤部 教授/部長

Contact 高田 龍平 E-mail : tappei-ty@umin.ac.jp
所在地 : 113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
URL : http://plaza.umin.ac.jp/~todayak/

Abstract

ビタミンK(VK)は血液凝固を促進する微量栄養素である。ワルファリンなどのVK拮抗薬は血栓塞栓症予防のために臨床で用いられている。VKは体内で合成されないため、全身のVK濃度を維持するためには腸におけるVKの吸収が不可欠である。しかし、VK吸収の分子メカニズムは不明である。本研究では、コレステロール輸送体であるNiemann-Pick C1-like 1(NPC1L1)タンパク質が、腸におけるVK取り込みに中心的な役割を果たすこと、および、ワルファリンの抗凝固作用のモジュレータであることを実証した。NPC1L1を過剰発現する腸管由来細胞を用いた*in vitro*実験、NPC1L1遺伝子欠損マウスを用いた*in vivo*実験によって、腸におけるVKの吸収がNPC1L1に依存し、脂質異常症の治療に用いられるNPC1L1選択的阻害薬エゼチミブで阻害されることが明らかになった。さらに、*in vivo*薬理学実験により、エゼチミブとワルファリンの同時投与が肝臓のVK濃度の低下を引き起こし、ワルファリンの薬理学的作用を増強させることが示された。エゼチミブとワルファリンの同時投与により引き起こされるこの有害事象は経口VK補充により是正され、このことから、観察された薬物相互作用はエゼチミブが介在するVK吸収不全の影響であることが示唆された。この知見は、85%以上のワルファリン投与患者の抗凝固作用がエゼチミブの投与により増強されたという、臨床データのレトロスペクティブ解析の結果と矛盾しないものであった。本研究の結果により、VK吸収の分子メカニズムが明らかとなった。また、本研究でエゼチミブ(コレステロール輸送体阻害薬)とワルファリン(VK拮抗薬および抗凝固薬)間で見出された新たな機序の薬物相互作用は、脂溶性ビタミンの動態を変えるような薬物の投与を受けている患者の臨床治療に有用な情報となるであろう。

Figure and Note

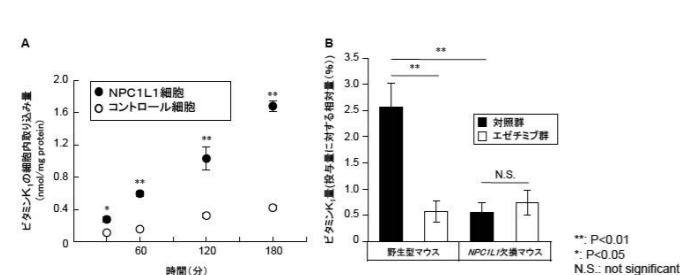


図1: NPC1L1はビタミンKを輸送する
A) NPC1L1遺伝子をヒト消化管由来のCaco-2細胞に安定導入した細胞株(NPC1L1細胞)を用いたビタミンK₁輸送実験。B) 野生型マウスおよびNPC1L1欠損マウスを用いたビタミンK₁の消化管吸収実験。

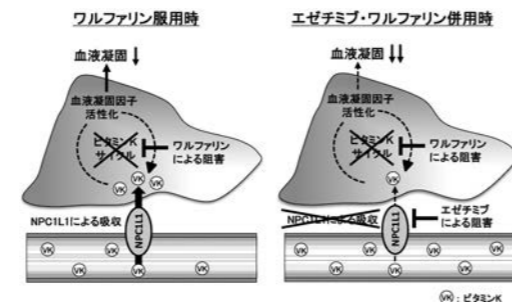


図2: ビタミンKの吸収阻害を介した薬物相互作用の模式図
エゼチミブとの併用によるワルファリンの作用増強は、エゼチミブによるNPC1L1阻害に起因する肝臓中ビタミンK濃度の低下によるものであることが示された。

Citation: T. Takada, Y. Yamanashi, K. Konishi, T. Yamamoto, Y. Toyoda, Y. Masuo, H. Yamamoto, H. Suzuki, NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy. *Sci. Transl. Med.* 7, 275ra23 (2015).

ビタミンKの入り口がわかった!

ビタミンKは肝臓においてビタミンKサイクルを循環することで血液凝固因子を活性化し、血液凝固活性化作用を示すとともに、骨形成や動脈壁の石灰化抑制への関与が示されるなど、多様な生理的重要性が見出されています。また、抗血液凝固薬ワルファリンは、ビタミンKサイクルの阻害により血液凝固因子の活性化を抑制し、血を固まりにくくする作用があるため、血栓塞栓症の予防に広く用いられています。このように、きわめて重要な栄養素であるビタミンKですが、私たちはビタミンKを体内で産生することができないため、食物からの摂取が必須です。しかしながら、消化管からのビタミンKの吸収メカニズムについては未解明のままです。現在までに、(1)ビタミンKの吸収にはコレステロールと同様に胆汁が必要であること、(2)ビタミンKの吸収部位がコレステロールトランスポーター NPC1L1の発現部位と一致して小腸上部であること、(3)NPC1L1阻害薬である脂質異常症治療薬エゼチミブとワルファリンに関する薬物相互作用が報告されていることから、ビタミンKの消化管吸収をNPC1L1が担うという仮説を立て、研究を進めました。

まず、NPC1L1によりビタミンKが細胞内に取り込まれるかどうかを検討するため、NPC1L1を発現させた培養細胞を用いて輸送実験を行いました。その結果、NPC1L1を発現させた細胞は、対照群の細胞と比べて約4倍のビタミンK取り込み活性を示しました。また、このビタミンK輸送はエゼチミブにより阻害されたことから、NPC1L1がエゼチミブ感受性のビタミンK取り込みを担うことが示されました。

そこで、マウスを用いてビタミンKの消化管吸収に対するNPC1L1の生理的役割を検討しました。その結果、NPC1L1遺伝子欠損マウスのビタミンK吸収量は、対照群である野生型マウスと比較して約75%も減少していました。また、野生型マウスにエゼチミブを投与すると、NPC1L1遺伝子欠損マウスと同程度にまでビタミンK吸収量が低下しました。これらの結果から、生体におけるビタミンK吸収の大部分がNPC1L1依存性・エゼチミブ感受性経路によるものであることが明らかとなりました。

これらの発見から、エゼチミブのビタミンK吸収阻害による肝臓中ビタミンK濃度の低下が、これまで機序不明であったエゼチミブとワルファリンの薬物相互作用(血液凝固時間の延長)を説明しようと考え、ラットへの薬物投与実験を行いました。その結果、ワルファリン単独投与群に比べて、エゼチミブとワルファリンの併用群においてより顕著な血液凝固時間の延長が観察されると同時に、肝臓中ビタミンK濃度は併用群において単独投与群よりも低下していました。ここで、ビタミンKの投与により併用群の肝臓中ビタミンK濃度を単独投与群と同程度まで回復させると、併用群における血液凝固時間は単独投与群と同程度まで短縮しました。これらの結果から、エゼチミブとワルファリンの薬物相互作用は、エゼチミブによるビタミンK吸収阻害に起因する肝臓中ビタミンK濃度の低下によることが示されました。

さらに、個別の報告例のみであったエゼチミブとワルファリンの薬物相互作用について、その発生頻度および程度を東京大学医学部附属病院の電子カルテ情報を用いて調査しました。その結果、ワルファリンを服用していた解析対象者42名中37名において、エゼチミブの服用の前後で血液凝固時間が延長していました。この結果は、両薬物間の相互作用がほぼ全ての患者に起こり得ることを示しており、特異体質的なものではなく、ビタミンKの吸収阻害により誰にでも生じうるものと考えられました。また、治療域が狭く細かな薬用量調整が必要なワルファリン療法にも重要な知見となりました。

本研究は、ビタミンKの消化管吸収を担うトランスポーターを明らかにした初めての報告として、生理学的・栄養学的に重要な発見であるとともに、ビタミンの吸収阻害を介した新たな薬物相互作用メカニズムを提唱する、薬理的・薬物治療学的観点からも重要な成果です。基礎研究の発見をもとに、臨床現場で問題となっている薬物相互作用のメカニズムを解明した本研究は、基礎と臨床を橋渡するトランスレーショナルリサーチの側面からも意義が大きいといえます。本研究の成果は、ビタミンの体内動態制御メカニズムのさらなる解明や、ビタミンの吸収変動を考慮した適切な薬物治療・薬用量設定に貢献するものと期待されます。

東京大学 医学部附属病院 薬剤部研究室

当研究室では、より確実に効率的な次世代の創薬手法を実現するためには、生体を系統的に理解することが必要不可欠であると考えています。創薬標的になり得る複数の候補分子の中から、最も効果的な標的分子を同定する、あるいは創薬段階の初期において、発現しうる副作用を包括的に予測するなど、現在では未だ解決困難な問題点に関して、システム薬理学の手法を用いて解決することを目指して研究を展開しています。2009年の尿酸輸送に関する研究に引き続き、本論文が *Science Translational Medicine* 誌に掲載され、たいへん嬉しく思います。



ヒトの皮膚は機能と表現型の異なる resident T細胞および recirculating T細胞の4つの集団により保護されている

Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells

Rei Watanabe¹ Ahmed Gehad¹ Chao Yang¹ Laura L. Scott¹ Jessica E. Teague¹ Christoph Schlapbach² Christopher P. Elco³ Victor Huang¹ Tiago R. Matos^{1,4} Thomas S. Kupper^{1,5} and Rachael A. Clark^{1,5,*}

¹ Department of Dermatology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA.
² Department of Dermatology, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland.
³ Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA.
⁴ Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal.
⁵ Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center, Boston, MA 02115, USA.
* Corresponding author. E-mail: rclark1@partners.org



渡辺 玲 *Rei Watanabe*
Research fellow, Department of Dermatology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
(現)筑波大学 医学医療系 皮膚科 講師

Contact E-mail : rwatanabe@md.tsukuba.ac.jp
所在地 : 305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

Abstract

成人の皮膚には約200億ものメモリー T細胞が分布する。マウスでは、上皮のバリア組織には resident T細胞および recirculating T細胞の両方が存在することが報告されているが、ヒト皮膚ではこれらの T細胞の相対的割合や機能を比較した検討がこれまで行われていない。本研究では、ヒト T細胞追跡マウスモデルのヒト皮膚移植片、ならびに皮膚の recirculating T細胞を除去する生物学的製剤アレムツマブ(αCD52)投与中の皮膚 T細胞リンパ腫(CTCL)患者皮膚において resident T細胞と recirculating T細胞を追跡し、次いで健康人皮膚においてこれらの T細胞分画の解析を行った。その結果、resident memory T細胞(T_{RM})は全て CD69 を発現し、そのほとんどは CD4⁺CD103⁻ の表現型で真皮に局在し、マウスの研究とは異なる結果であった。一方 CD4⁺ および CD8⁺CD103⁺ T_{RM} はいずれも表皮に多く分布し、CD103⁻ T_{RM} と比較して増殖能が弱かった。両タイプの T_{RM} ともに、recirculating T細胞より強力なエフェクター機能を有していた。Recirculating T細胞には、CCR7⁺CD62L⁺ central memory T細胞(T_{CM})と、CCR7⁺CD62L⁻ T細胞という2つの異なる分画が認められ、後者を migratory memory T細胞(T_{MM})と名付けた。循環中の皮膚向性を有する T_{MM} は、T_{CM} と effector memory T細胞の中間のサイトカイン産生能を有した。CTCL 患者では、悪性の T_{CM} および T_{MM} が臨床的に異なる皮膚病変を誘導する。αCD52 投与後、皮膚からの T_{MM} 除去が T_{CM} 除去より時間がかかることから、T_{MM} の再循環は T_{CM} より緩徐である可能性が示唆された。以上より、ヒト皮膚は機能的に異なる4つの T細胞分画、すなわち分布部位・機能が異なる2種の T_{RM} 分画と2種の recirculating T細胞分画により保護されていることが示された。

Figure and Note

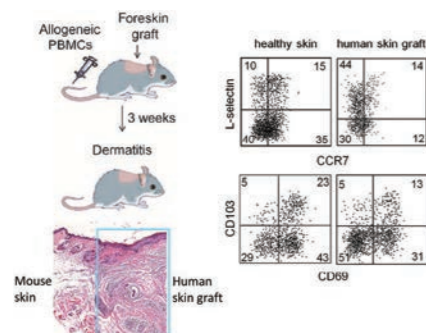


図1: ヒト T細胞追跡マウスモデル
NSGマウスにヒト新生児皮膚(T細胞を含まない)と allogeneic なヒト循環 T細胞を移植すると、移植皮膚片に循環 T細胞が移行し、移行 T細胞は成人皮膚 T細胞と同様の profile を構成する。
Human GvHD mouse model (Sagoo P. et al., *Sci. Transl. Med.* 2011)より改変

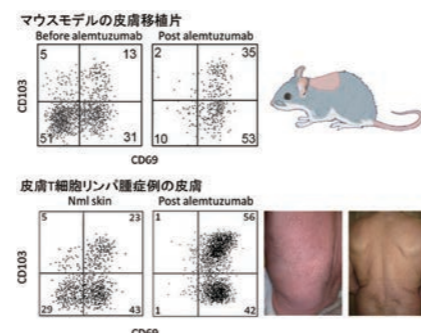


図2: 皮膚 T細胞リンパ腫症例とヒト T細胞追跡マウスモデルへのアレムツマブ投与
マウスモデルの移植皮膚片、皮膚 T細胞リンパ腫症例の皮膚とともに、アレムツマブ投与後皮膚に残存する T細胞は CD69⁺CD103⁻ あるいは CD69⁻CD103⁻ の表現型を示し、CD69⁻ T細胞は消失する。

Citation: R. Watanabe, A. Gehad, C. Yang, L. L. Scott, J. E. Teague, C. Schlapbach, C. P. Elco, V. Huang, T. R. Matos, T. S. Kupper, R. A. Clark, Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci. Transl. Med.* 7, 279ra39 (2015).

ヒト皮膚に resident memory T細胞が存在する

この研究は、皮膚 T細胞リンパ腫(CTCL)症例のアレムツマブ(αCD52)治療過程で生じた疑問から始まりました。この生物学的製剤は抗 CD52 キメラ抗体であり、投与により循環中の T細胞、B細胞を速やかに除去します。米国では B細胞リンパ腫で承認された薬剤ですが、少量投与で難治 CTCL に奏効します¹。一方で、境界明瞭な皮膚疹を有する CTCL では無効であること、治療中に血中リンパ球がほぼ消失するにも関わらず湿疹病変の皮膚生検に良性 T細胞が多数存在し、この T細胞の由来に着目したことが研究のきっかけとなりました。検討により、αCD52 が好中球による ADCC 作用を介して T細胞を除去すること、αCD52 投与症例では循環中 T細胞が除去されても、好中球が存在しない皮膚中では T細胞が除去されないこと、αCD52 治療後も皮膚に T細胞が残存すること、この T細胞が皮膚から循環中に戻ることなく皮膚に留まり続け、強いサイトカイン産生能を有し皮膚の感染防御に働くことが考えられました。今回の研究では、この皮膚に残存する T細胞と循環中に戻る T細胞に着目し、その表現型と機能について追究しました。

ヒト皮膚には、皮膚に留まり続ける2種類の T細胞分画と循環中に戻る2種類の T細胞分画があることを、CTCL の治療を通じた観察、ヒト T細胞追跡マウスモデルにおける検討を通して証明しました。皮膚に留まり続ける分画はマウスで報告のある resident memory T細胞(T_{RM})に相当し、CCR7⁺CD62L⁺ T細胞はマウスにおける central memory T細胞(T_{CM})と同様の動態を取ると考えられ、CCR7⁺CD62L⁻ T細胞は新しく migratory memory T細胞(T_{MM})と命名しました。T_{RM} は、循環 T細胞より強いサイトカイン産生能を有し、体外からの異物侵入に対する front line barrier として機能すると考えられました。

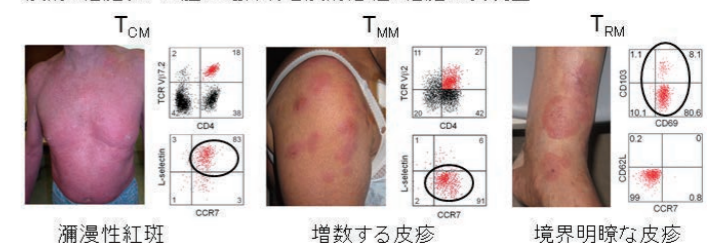
マウスにおいては T_{CM} や T_{RM} の機能や動態について報告がありますが、ヒトでは研究方法が限られ、本研究の様に実際の T細胞の動態が示されたことはありませんでした。この研究では皮膚 T_{RM} の存在を証明しましたが、消化管、肺、脳神経系など人体の様々な組織に T_{RM} が存在し、それらが生体内への異物侵入防御に働くのみでなく、その異常が多く疾患に関与していることが考えられます。皮膚に限らず組織における T_{RM} の機能を解明することが臓器特異的疾患の機序解明と T_{RM} を標的とした新規治療法の開発に繋がることを期待し、今後研究を続けていきます。

¹ R. A. Clark, R. Watanabe et al., *Sci. Transl. Med.* 4, 117ra7 (2012).

ヒト皮膚免疫の追究

Clark Lab ではヒト皮膚免疫の研究を進めています。この研究で言及した CTCL 中のセザリー症候群と古典的な菌状肉肉症以外にも、播種状紅斑丘疹型薬疹と固定薬疹、乾癬性紅皮症と尋常性乾癬の様に、瀰漫性あるいは境界明瞭といった臨床像の相違に T_{CM}、T_{MM}、T_{RM} など特定の T細胞分画の関与が考えられる皮膚疾患が複数あり、これらの皮膚疾患の発症機序解明を目指しています。

皮膚 T細胞リンパ腫の臨床像と皮膚悪性 T細胞の表現型

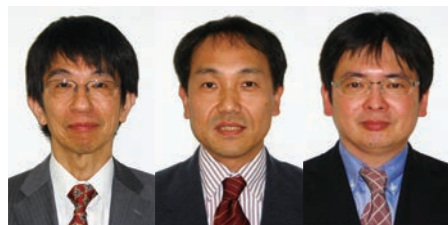


抗ヒスタミン薬クロルシクリジンおよび関連化合物の、C型肝炎ウイルス感染治療に対する有効性

Repurposing of the antihistamine chlorcyclizine and related compounds for treatment of hepatitis C virus infection

Shanshan He¹ Billy Lin¹ Virginia Chu¹ Zongyi Hu¹ Xin Hu² Jingbo Xiao² Amy Q. Wang² Cameron J. Schweitzer¹ Qisheng Li¹ Michio Imamura³ Nobuhiko Hiraga³ Noel Southall² Marc Ferrer² Wei Zheng² Kazuaki Chayama³ Juan J. Marugan² and T. Jake Liang^{1*}

¹ Liver Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA.
² National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health, Rockville, MD 20850, USA.
³ Department of Medicine and Molecular Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima 730-0053, Japan.
* Corresponding author. E-mail: jliang@nih.gov



左から茶山 一彰、今村 道雄、平賀 伸彦

茶山 一彰 *Kazuaki Chayama*
広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 消化器・代謝内科学 教授
今村 道雄 *Michio Imamura*
広島大学病院 消化器・代謝内科学 講師
平賀 伸彦 *Nobuhiko Hiraga*
広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 消化器・代謝内科学 助教

Contact 茶山 一彰 E-mail : chayama@hiroshima-u.ac.jp
所在地 : 734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3
U R L : http://home.hiroshima-u.ac.jp/naika/

Abstract

世界では推定1億8,500万人がC型肝炎ウイルス(HCV)に感染しており、その持続感染は肝硬変や肝細胞がんを引き起こす。近年、HCV感染に対する治療効果は向上してきたが、より有効かつ低価格の治療法の開発が望まれている。われわれは、ハイスループット・スクリーニングにより、アレルギー性疾患に対する市販薬であるクロルシクリジンHCl(CCZ)が、HCVの増殖を強力に抑制することを明らかにした。CCZはヒト肝がん細胞株および初代培養ヒト肝細胞においてHCV感染を抑制した。CCZは、おそらく宿主細胞へのウイルスの侵入を標的とし作用し、HCVの初期感染を抑制する作用を有していると思われる。CCZの*in vitro*における抗ウイルス作用は、リバビリン、インターフェロンα、テラプレビル、boceprevir、ソホスブビル、ダクラタスビル、シクロスポリンAなどの他の抗HCV薬と併用することにより、相乗効果を示し、また明らかな細胞毒性は認められなかった。この結果は、HCV感染に対し、これら抗HCV薬とCCZの併用療法が、有効な治療法になる可能性を示している。マウスを用いた薬物動態の解析では、CCZは肝臓選択的に分布していた。遺伝子型1b型および2a型のHCVを感染させたヒト肝細胞移植マウスに対し、CCZをそれぞれ4週間および6週間投与したところ、ウイルス量は有意に低下し、また明らかな耐性変異の出現は認められなかった。CCZはアレルギー性疾患に対する治療薬として臨床的に安全性が確立していること、価格が手頃で合成しやすい単純な化学構造を持つことより、HCV感染に対し、高い有効性および汎用性を有する治療薬となり得る可能性があり、さらなる開発が期待される。

Figure and Note

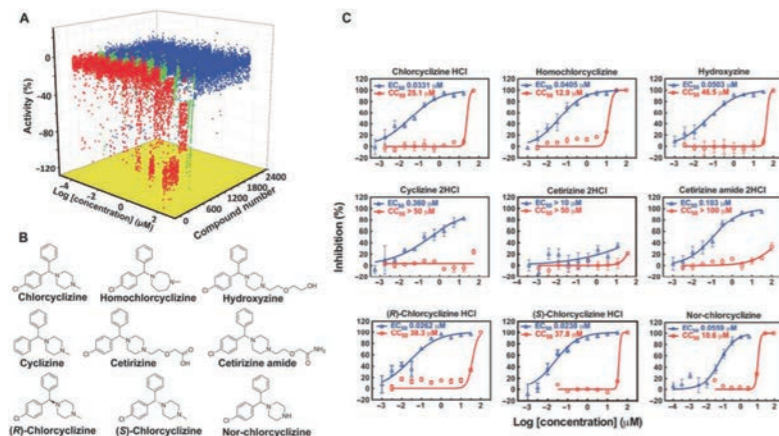


図1: ハイスループットによる抗HCV化合物のスクリーニングおよびCCZアナログの構造

ハイスループット・スクリーニングによる抗HCV化合物のスクリーニングの結果、クロルシクリジンとその誘導体に活性があることが見いだされた。
A) primary screeningの3次元表示。
B) クロルシクリジン誘導体の構造式。
C) 確認試験、有効性と細胞毒性を比較し、これらの化合物が抗HCV薬として有望であることを示している。

Citation: S. He, B. Lin, V. Chu, Z. Hu, X. Hu, J. Xiao, A. Q. Wang, C. J. Schweitzer, Q. Li, M. Imamura, N. Hiraga, N. Southall, M. Ferrer, W. Zheng, K. Chayama, J. J. Marugan, T. J. Liang, Repurposing of the antihistamine chlorcyclizine and related compounds for treatment of hepatitis C virus infection. *Sci. Transl. Med.* 7, 282ra49 (2015).

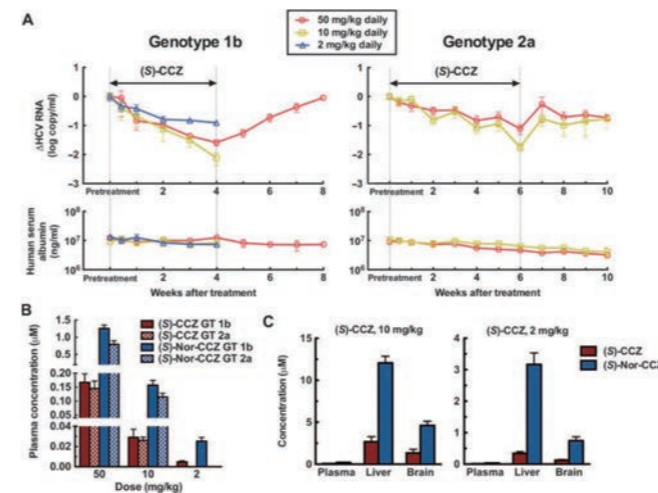


図2: HCV感染マウスを用いたクロルシクリジン誘導体の生体内における抗ウイルス効果

HCVを感染させたヒト肝細胞キメラマウスを用いてクロルシクリジン誘導体の生体内における抗ウイルス効果を検討した。
A) 遺伝子1b型および2a型HCV感染マウスに対するクロルシクリジン誘導体の効果。遺伝子1b型より強い抗ウイルス効果がみられている。
B) 投与量別に測定したクロルシクリジン誘導体の血漿中の濃度。
C) 血漿、脳、肝臓中のクロルシクリジン誘導体の薬物濃度。

抗ヒスタミン剤が格安のC型肝炎治療薬となる可能性を発見

C型肝炎ウイルス感染症は慢性肝炎から肝硬変、肝細胞がんへと無症状のうちに進行する疾患であり、世界的に患者の高齢化とともに、今後は肝不全、肝細胞がんによる死亡が著明に増加することが予測されています。有効な抗ウイルス薬が開発され、内服治療による治療率は高まってはきていますが、治療薬が高額であることが問題となっています。

今回の研究は既存の薬剤の抗HCV活性を調べ、既に発売され安全性が確認されているような薬剤がC型肝炎ウイルスの持続感染に使用できないかどうかを探したものです。その結果、1940年代に抗ヒスタミン剤として承認され市販されているクロルシクリジンHCl(CCZ)が強い抗HCV作用を有することを発見しました。細胞実験のみならず、ヒト肝細胞を移植したマウスにおいてもその有効性と安全性が確認されました。

抗ヒスタミン作用がC型肝炎ウイルスに対して効果があるわけではないので、今後その作用機序を解明し、よりC型肝炎ウイルスに有効性の高い化合物を作製し、治療薬として開発できることが期待されます。

広島大学消化器・代謝内科肝臓研究室

私たち、広島大学消化器・代謝内科肝臓研究室では、ウイルス性肝炎、肝硬変、肝がんなど肝疾患に関する研究を行っています。近年、ウイルス性肝炎に対して有効な薬剤が開発され、治療成績は向上しています。しかし耐性ウイルス、副作用、薬価など種々の問題点があり、より有効な治療法の開発を目指して研究を続けています。肝炎ウイルスが感染するヒト肝細胞キメラマウスは、ウイルス性肝炎の病態解明や新規治療法の開発に有効なモデルです。



SHIV_{AD8} 感染における広範な中和抗体産生には T_{FH} 細胞の質と量が重要である

Quality and quantity of T_{FH} cells are critical for broad antibody development in SHIV_{AD8} infection

Takuya Yamamoto^{1*}, Rebecca M. Lynch^{2*}, Rajeev Gautam³, Rodrigo Matus-Nicodemos¹, Stephen D. Schmidt², Kristin L. Boswell¹, Sam Darko⁴, Patrick Wong², Zizhang Sheng⁵, Constantinos Petrovas¹, Adrian B. McDermott¹, Robert A. Seder⁶, Brandon F. Keele⁷, Lawrence Shapiro⁵, Daniel C. Douek⁴, Yoshiaki Nishimura³, John R. Mascola², Malcolm A. Martin³ and Richard A. Koup^{1*}

¹ Immunology Laboratory, Vaccine Research Center, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD 20892, USA.

² Humoral Immunology Section, Vaccine Research Center, NIAID, NIH, Bethesda, MD 20892, USA.

³ Laboratory of Molecular Microbiology, NIAID, NIH, Bethesda, MD 20892, USA.

⁴ Human Immunology Section, Vaccine Research Center, NIAID, NIH, Bethesda, MD 20892, USA.

⁵ Department of Biochemistry and Molecular Biophysics, Columbia University, New York, NY 10032, USA.

⁶ Cellular Immunology Section, Vaccine Research Center, NIAID, NIH, Bethesda, MD 20892, USA.

⁷ AIDS and Cancer Virus Program, Leidos Biomedical Research Inc., Frederick National Laboratory for Cancer Research, Frederick, MD 21702, USA.

* Corresponding author. E-mail: rkoup@mail.nih.gov

* These authors contributed equally to this work.



山本 拓也 Takuya Yamamoto

Immunology Laboratory, Vaccine Research Center, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health (NIH)

(現)国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 アジュバント開発プロジェクト 主任研究員

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・ワクチン学 招聘教員

Contact

E-mail : yamamotot2@nibiohn.go.jp

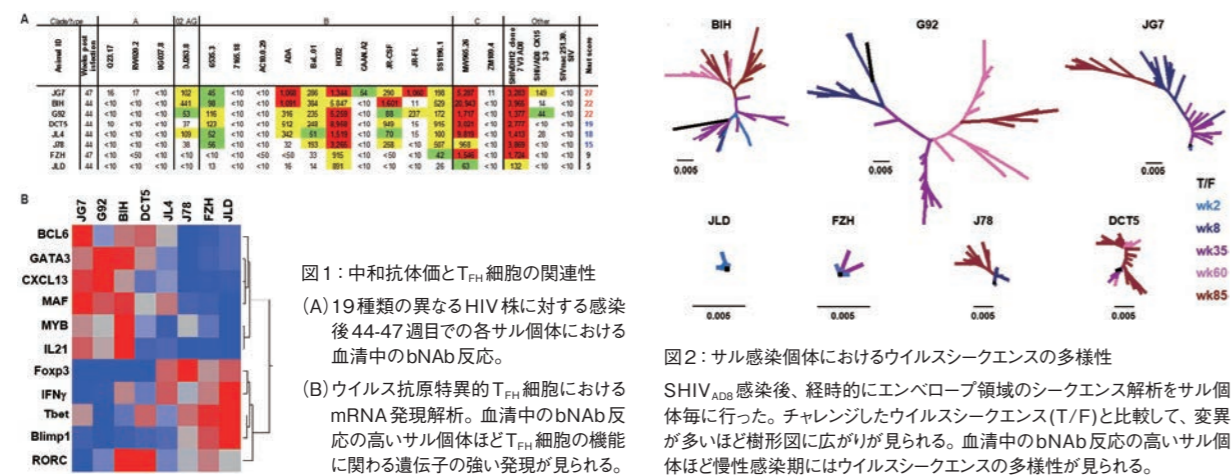
所在地 : 567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ 7-6-8

URL : http://www.nibio.go.jp/adjvant/index.html

Abstract

広域中和抗体 (bNAbs) は HIV-1 感染に対する防御作用を有するが、慢性感染において bNAbs がどのように産生されるかは依然として不明である。濾胞性ヘルパー T (T_{FH}) 細胞が、免疫応答時における B 細胞の親和性成熟の促進に必要であることは知られているが、HIV-1 感染時のリンパ節胚中心 (GC) 内における T_{FH} の役割は明らかにされていない。本研究では、非ヒト霊長類を用いて、慢性 SHIV_{AD8} (サル/ヒト免疫不全ウイルス AD8) 感染の早期における、エンベロープ (Env) 特異的 T_{FH} 細胞、Env 特異的 B 細胞、ウイルスと、感染後期における bNAbs 産生の関係を調査した。その結果、Env 特異的 T_{FH} 細胞の量および質の両方が、Env 特異的免疫グロブリン G 陽性 GC B 細胞の増殖と、HIV クレイド全体にわたる広域の中和に関連することが認められた。また、中和の広さと、Env 特異的メモリー B 細胞における体細胞超変異の程度との間に相関が認められた。さらに、交叉反応性中和反応が見られたアカゲザルでは、そうでないアカゲザルと比較して、ウイルス量が多く、Env 配列の多様性が大きいことが観察された。これらの研究結果は、質の高い T_{FH} 細胞集団の誘導が、bNAbs の誘発を目的とした強力なワクチンレジメンの一端として、重要であることを示している。

Figure and Note



Citation: T. Yamamoto, R. M. Lynch, R. Gautam, R. Matus-Nicodemos, S. D. Schmidt, K. L. Boswell, S. Darko, P. Wong, Z. Sheng, C. Petrovas, A. B. McDermott, R. A. Seder, B. F. Keele, L. Shapiro, D. C. Douek, Y. Nishimura, J. R. Mascola, M. A. Martin, R. A. Koup, Quality and quantity of T_{FH} cells are critical for broad antibody development in SHIV_{AD8} infection. *Sci. Transl. Med.* 7, 298ra120 (2015).

広範なエイズウイルスを中和することの出来る抗体産生過程における T_{FH} 細胞の役割

HIV は中和抗体感受性領域に非常に変異を獲得しやすいウイルスであるため、実際の臨床分離株のシーケンスには多様性が見られます。しかしながら HIV 慢性期感染者のなかには、ごく少数ではあるものの、非常に広範なサブタイプの HIV 株を中和可能な抗 HIV 中和抗体 (broad neutralizing antibody : bNAbs) を持っている方がいます。これまでそのような bNAbs が実際に患者体内でどのような機序で産生されてくるのかは明らかにされていませんでした。そこで我々は SHIV_{AD8} 感染サル AIDS モデルにおいて、実際に *in vivo* でどのような免疫反応がこの bNAbs 産生に関与しているのかを解き明かそうと考えました。

HIV に対する bNAbs の特徴として、B 細胞受容体遺伝子可変領域に非常に多くの変異があり、これらの変異は主に HIV 慢性持続感染による激しい炎症反応、免疫反応の活性化とそれに伴う胚中心 (Germinal Center : GC) の体細胞高頻度突然変異 (somatic hypermutation : SHM) により導入されたと考えられています。これまでマウスならびにヒトの GC における、SHM 反応には follicular helper CD4 T 細胞 (T_{FH} 細胞) が大きな役割を担っていることが知られています。今回、我々はまず SHIV_{AD8} 慢性持続感染期においてリンパ節中に多くの T_{FH} 細胞が蓄積する事を見出しました。そのうえで、血清中の bNAbs 反応 (左頁図 1A) とリンパ節中における GC 反応、特に SHIV 特異的 T_{FH} 細胞との間に量的、質的な相関関係を見出しました (左頁図 1B)。また bNAbs 反応の強いサル個体では、SHIV 特異的 IgG 陽性 GC B 細胞中の B 細胞受容体領域において、高頻度の SHM を確認する事が出来ました。同時にウイルスのシーケンスを調べることで、ウイルス自体が中和抗体から逃れるために多くの変異を獲得し続けている事が分かりました (左頁図 2)。以上の結果より、bNAbs 産生には GC 反応を中心とした免疫反応と、その免疫反応を逃避することで獲得されるウイルスの進化が重要である事が示唆されました。

今回の結果により、どのような免疫反応を誘導することが出来ればより広範なウイルス株を中和することが出来る bNAbs 産生誘導が可能となるかが明らかになりました。ワクチンにより適切な抗原を適切なタイミングで免疫し、質的、量的に優れた T_{FH} 細胞を誘導する事が出来れば、今後エイズ研究の最大の課題の一つである予防ワクチン開発に繋がっていく事が期待されます。

感染症ワクチン研究に魅了されて

感染症制御を目指したワクチン研究では、常にまずヒトにおいてどのような免疫反応が実際に病原体のコントロールに寄与しているかを解き明かす事が重要であると考えています。その上でいかにしてワクチンにより、その有効な免疫反応を模倣する事が出来るかを考え、霊長類をはじめとする動物モデル (動物モデルを選択する際はヒトと同じ病態を再現出来るかも重要です) で実証していく事が有効なワクチン開発に繋がると信じて研究を進めております。

(写真は、一番左が筆者、一番右が NIH 時代のポストである Dr. Richard A. Koup)



非ヒト霊長類でDEL-1は破骨細胞形成を阻止し、炎症性骨喪失を抑制する

DEL-1 restrains osteoclastogenesis and inhibits inflammatory bone loss in nonhuman primates

Jieun Shin^{1*} Tomoki Maekawa^{1*} Toshiharu Abe¹ Evlambia Hajishengallis² Kavita Hosur¹ Kalyani Pyaram^{1†} Ioannis Mitroulis³ Triantafyllos Chavakis^{3,‡} and George Hajishengallis^{1,‡,§}

¹ Department of Microbiology, Penn Dental Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA.

² Department of Preventive and Restorative Sciences, Division of Pediatric Dentistry, Penn Dental Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA.

³ Department of Clinical Pathobiochemistry, Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Technische Universität Dresden, 01307 Dresden, Germany.

[§] Corresponding author. E-mail: geoh@upenn.edu

* These authors contributed equally as first authors.

[†] Present address: Department of Microbiology & Immunology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI 48109, USA.

[‡] These authors contributed equally as senior authors.



前川 知樹 Tomoki Maekawa
新潟大学大学院 歯学総合研究科 高度口腔機能教育研究センター 助教

Contact E-mail : maekawa-t@dent.niigata-u.ac.jp
所在地 : 951-8514 新潟県新潟市中央区学校町通二番町5274

Abstract

DEL-1 (developmental endothelial locus-1) は内皮細胞において分泌されるタンパク質で、様々な組織において LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) インテグリン依存的な白血球の遊走、および炎症を制御する。われわれは、破骨細胞を用いた本研究において新規の DEL-1 制御メカニズムを明らかにした。具体的には、DEL-1 がヒトおよびマウスの破骨細胞で発現し、破骨細胞の分化と骨吸収機能を制御していることを示した。骨吸収制御のメカニズムとして、DEL-1 は破骨細胞生成の主要制御因子である NFATc1 の発現を、Mac-1 インテグリン依存的に抑制する。in vivo のメカニズム解析において、DEL-1 の抗炎症作用と抗骨吸収作用の2つがあることが明らかとなり、これら2つの機能を仲介する構造的要素も明らかになった。ヒト歯周炎と関連したモデルである非ヒト霊長類において、ヒト DEL-1 の局所投与は炎症による歯槽骨の骨量減少を抑制した。炎症性の骨量減少を引き起こす事象の上流 (炎症性細胞のリクルートメント) および下流 (破骨細胞分化と活性) の両方を制御する DEL-1 の発見は、歯周炎や、他の炎症疾患に対する新たな生体由来の治療薬開発への道を開くものである。

Figure and Note

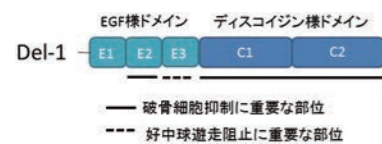


図1: Del-1 タンパク質のドメインによる機能分類

2番目のEGF様ドメインと2つのディスコイジン様ドメインは破骨細胞の分化の抑制および骨吸収の抑制機能を持ち、3番目のEGF様ドメインは好中球遊走阻止による過度の炎症を抑制する機能を持つ。

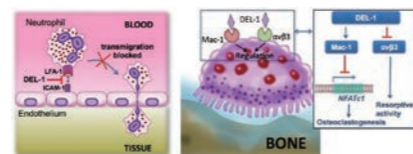


図2: Del-1の好中球遊走阻止と骨吸収抑制機能の模式図

Del-1は、好中球の血管外への遊走を阻止する(左)とともに、好中球の2つのレセプターを介して破骨細胞の分化と活性の同時抑制機能(右)を持つ。

Citation: J. Shin, T. Maekawa, T. Abe, E. Hajishengallis, K. Hosur, K. Pyaram, I. Mitroulis, T. Chavakis, G. Hajishengallis, DEL-1 restrains osteoclastogenesis and inhibits inflammatory bone loss in nonhuman primates. *Sci. Transl. Med.* 7, 307ra155 (2015).

Del-1による新しい歯周病の治療方法の確立

歯周病は、慢性的な炎症によって引き起こされる、歯の周りの結合組織と骨の破壊を特徴とする疾患であり、人類史上最も感染者の多い病気であるとされています。また、動脈硬化症やリウマチ関節症などの全身性の疾患へも波及するといわれています。歯周病は「食べる」という重要な役割を果たしている歯を失う原因の大きな一つであり、これまでの局所への薬物投与による確立された治療法はありませんでした。

宿主の細菌に対する過度な免疫応答により多種の炎症性細胞が引き金となり、歯周組織の破壊及び骨吸収が引き起こされますが、特に大きな役割を持つのが好中球です。そこで、私たちの研究室では、既存の好中球抑制効果をもつ Del-1 という分子に着目し、骨を溶かす機能をもつ破骨細胞への Del-1 の新しい機能を、ヒトとマウスの細胞、さらにサルを用いた実験によって明らかにしました。

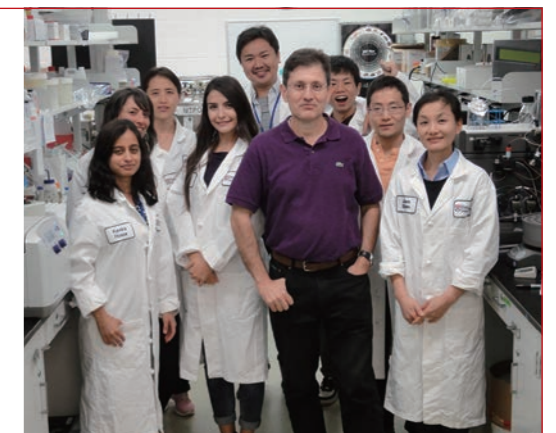
Del-1 は、血管壁を構成する血管内皮細胞が主に産生し、恒常的に粘膜や中枢神経系の炎症の発生と好中球の過度な遊走を抑制しています。本発表論文において、破骨細胞と破骨細胞になる前の前駆細胞の Mac-1 という細胞表面に存在する受容体を介して、Del-1 が破骨細胞の活性と前駆細胞から破骨細胞への分化を同時に抑制することを明らかにしました。トランスレーショナルリサーチの一環として、実際に Del-1 をヒトの歯周炎に類似したサルの歯周炎に投与することで、Del-1 の効果を評価しました。すると Del-1 は、好中球による過度な組織の炎症を抑制するだけでなく、破骨細胞の数も減らしていることがわかりました。投与の結果、従来行われていた歯周炎の治療である機械的清掃(超音波スケーリングなど)を行わなくとも、歯周病の指標である歯周ポケットの深さや歯を支える骨の吸収も改善が認められました。これにより、歯肉局所への Del-1 の投与は炎症や骨の吸収を同時に直接抑え、ヒトの歯周炎を治療できる可能性があることが明らかとなりました。

本研究により、Del-1 に好中球の過度な遊走抑制による炎症の制御機能とは別に、破骨細胞の分化と活性の抑制という新たな機能があることが明らかになりました。このユニークな炎症と骨吸収の抑制機能は、今後、歯周炎のみならず多発性硬化症や強直性脊髄炎などの炎症性疾患の治療へ応用できる可能性があります。さらに、加齢とともに減少する Del-1 の発現を自律的に回復させることができれば、生体の炎症をコントロールすることも可能になり、生体恒常性維持に大きな寄与が期待できます。現在では、Del-1 を外部より投与するのではなく、安全な生理活性物質によって Del-1 を自律的に生体内で誘導できる方法を模索しており、確立も間近です。

米国ペンシルベニア大学 Hajishengallis 研究室メンバー

米国ペンシルベニア大学は、フィラデルフィアに位置する総合大学で、NIHからの医学研究費は全米で2位の獲得金額です。研究室には、世界各国から研究者が集まり、実験結果の検討と再実験の繰り返しによって新しい発見を目指し、切磋琢磨しています。

本研究では、対象がサルとなっておりますが、米国でも年々動物愛護の観点からサルの使用が困難になってきています。現在は、大規模な Del-1 を用いた研究発展のために、フィリピンにあるサル飼育施設を利用しています。今後は、日独米比の共同研究を推進し、国際共同研究によって培った人脈を生かして、Del-1 による難治性疾患の治療の基盤を構築したいと考えています。

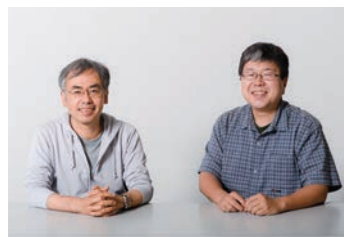


アルツハイマー病のマウスモデルにおいて、受容体GPR3の欠失によりアミロイドプラーク量が減少し、記憶は改善する

Loss of GPR3 reduces the amyloid plaque burden and improves memory in Alzheimer's disease mouse models

Yunhong Huang^{1,2} Aneta Skwarek-Maruszewska^{1,2} Katrien Horré^{1,2} Elke Vandeweyer^{1,2} Leen Wolfs^{1,2} An Snellinx^{1,2} Takashi Saito^{3,4} Enrico Radaelli^{1,2} Nikky Corthout^{1,2} Julien Colombelli⁵ Adrian C. Lo⁶ Leen Van Aerschot⁶ Zsuzsanna Callaerts-Vegh⁶ Daniah Trabzuni^{7,8} Koen Bossers⁹ Joost Verhaagen⁹ Mina Ryten⁷ Sebastian Munc^{1,2} Rudi D'Hooge⁶ Dick F. Swaab⁹ John Hardy⁷ Takaomi C. Saido³ Bart De Strooper^{1,2,*} and Amantha Thathiah^{1,2,*}

¹ VIB Center for the Biology of Disease, 3000 Leuven, Belgium.
² KU Leuven Center for Human Genetics and Leuven Institute for Neurodegenerative Diseases, 3000 Leuven, Belgium.
³ Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Brain Science Institute, Wako-shi, 351-0198 Saitama, Japan.
⁴ Japan Science and Technology Agency, 332-0012 Saitama, Japan.
⁵ Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), The Barcelona Institute of Science and Technology, 08028 Barcelona, Spain.
⁶ Department of Psychology, Laboratory of Biological Psychology, University of Leuven, 3000 Leuven, Belgium.
⁷ Departments of Molecular Neuroscience and Clinical Neuroscience, Reta Lila Weston Research Laboratories, Institute of Neurology, University College London, WC1N 3BG London, UK.
⁸ Department of Genetics, King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, 11211 Riyadh, Saudi Arabia.
⁹ Netherlands Institute for Neuroscience, an Institute of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, 1105 BA Amsterdam, Netherlands.
* Corresponding author. E-mail: amantha.thathiah@cme.vib-kuleuven.be (A.T.); bart.destrooper@cme.vib-kuleuven.be (B.D.S.)



斉藤 貴志 Takashi Saito
理研BSI 神経蛋白質制御研究チーム 副チームリーダー
科学技術振興機構 さきがけ研究者

西道 隆臣 Takaomi C. Saido
理研BSI 神経蛋白質制御研究チーム シニアチームリーダー

Contact 斉藤 貴志 E-mail: takasai@brain.riken.jp
西道 隆臣 E-mail: saido@brain.riken.jp
所在地: 351-0198 埼玉県和光市広沢2-1

左から西道 隆臣、斉藤 貴志

Abstract

オーファンGタンパク質(heterotrimeric guanine nucleotide-binding protein)共役受容体(GPCR)であるGPR3は、Notchタンパクの分解作用なしにγ-セクレターゼ複合体の活性を制御することから、アルツハイマー病(AD)における治療標的となる可能性がある。しかし、ADに対する新規治療の開発および評価に必要な莫大な資源とトランスジェニック研究における多くの失敗を考えると、費用のかかる創薬プロセスに取りかかる前に、研究で得られた結果が複数の疾患関連モデルにおいて病態生理学的意味を有することの実証が必要である。本研究では、4種類のADトランスジェニックマウスモデルにおいてGpr3欠失の生理学的影響を評価した。2種類のマウスモデルはマウスAβ配列をヒト化し、アミロイド前駆タンパク質(APP)を野生型マウスと同程度に発現しているために、APP過剰発現による人工的な表現型を軽減するものであった。本研究の結果から、Gpr3の遺伝子欠失により全てのADマウスモデルでアミロイド病変が減少し、APP/PS1マウスでは認知障害が軽減したことが示された。さらに、アミロイドプラーク量の3次元視覚化および分析により、構造的に正常な成獣マウス脳におけるアミロイドの量、分布および体積に関する正確な情報が得られた。健康なヒト剖検脳組織における10の領域の分析により、GPR3の発現は加齢プロセスを通じて一定であることが示された。しかし、ヒトAD剖検脳組織検体の2つのコホートでは、GPR3発現亢進とAD進行の間に相関が認められた。以上の研究結果から、4種類のADトランスジェニックマウスモデルにおいてGPR3は、APPのアミロイド生成をもたらすタンパク分解を仲介するとともに、野生型マウスにおいてAPPの生理学的プロセッシングを仲介することが明らかになった。これにより、GPR3がAD治療薬開発における治療標的候補であることが示唆された。

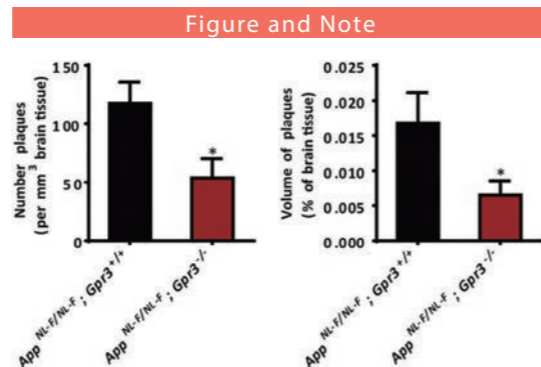


図: GPR3欠失によるアルツハイマー病モデルマウス脳内のAβレベルの変動
アルツハイマー病モデルマウス(APPノックインマウス: App^{NL-F/NL-F})からGPR3を欠損させた結果、脳内のアミロイド斑の数(左図)、アミロイド斑の体積(右図)がGPR3正常群に対して有意に低下していた。

Citation: Y. Huang, A. Skwarek-Maruszewska, K. Horré, E. Vandeweyer, L. Wolfs, A. Snellinx, T. Saito, E. Radaelli, N. Corthout, J. Colombelli, A. C. Lo, L. Van Aerschot, Z. Callaerts-Vegh, D. Trabzuni, K. Bossers, J. Verhaagen, M. Ryten, S. Munc, R. D'Hooge, D. F. Swaab, J. Hardy, T. C. Saido, B. De Strooper, A. Thathiah, Loss of GPR3 reduces the amyloid plaque burden and improves memory in Alzheimer's disease mouse models. *Sci. Transl. Med.* 7, 309ra164 (2015).

モデルマウスでアルツハイマー病の創薬標的検証を行うためのモデル解析

アルツハイマー病は、進行性の認知症であり世界中でその治療・予防法の開発が望まれています。いまだ有効な対策法が確立されておらず社会問題となっています。アルツハイマー病の治療・予防を実現する一つの方法は、薬理的に有効な創薬標的を見出すことにあります。これまでに存在する「薬」の50%以上は、細胞膜上の受容体、特にGタンパク結合型受容体(G-protein coupled receptor: GPCR)を標的にしたものです。これまでに多くのGPCRが同定されてきましたが、その大部分は、リガンドが未同定のorphan GPCRです。筆者らの先行研究で、orphan GPCRの一つGPR3に、アルツハイマー病発症の誘因分子アミロイドβペプチド(Aβ)の産生調節機能があることを明らかにしていました。本報告では、Gpr3欠失による効果を*in vivo*で検証するため、GPR3欠損マウスとアルツハイマー病モデルマウスとの交配によるAβ産生能およびGPR3の創薬標的としての有用性について検証を行いました。

臨床研究に進む前のモデル動物による検証は必要不可欠ですが、それぞれの病気に対して蓋然性の高いモデル動物の存在が重要な鍵となります。アルツハイマー病研究でも、これまでに多くのモデルマウスが開発されてきましたが、既存のモデルマウスは標的分子を過剰発現させたマウスがほとんどであり、過剰発現に伴うartifactsの影響のため正しい解釈を行えなかったという背景があります。今回、我々が開発に成功した過剰発現法を用いない次世代型アルツハイマー病モデルマウス(APPノックインマウス)を用いてGPR3欠損による効果の検証を行いました。その結果、GPR3を欠損させることで、APPノックインマウス脳内のAβ蓄積が生化学的にも、病理学的にも有意に減少することが明らかになりました。また、ヒトの若齢から老齢にかけてGPR3の発現レベルは殆ど変動しないにもかかわらず、アルツハイマー病の患者ではGPR3の発現が、健常者に対して有意に増加していることも明らかとなりました。以上の結果から、GPR3を欠失させること(機能を抑制すること)は、Aβの減少を誘導し、アルツハイマー病の発症を遅延させるのに有効であると考えられます。また、GPR3がGPCRに属することからも、アルツハイマー病に対する薬理的な創薬標的としての有用性が明らかとなりました。

今後、GPR3に対するアンタゴニストの早急な開発が望まれますが、GPR3を抑制することによる安全性・副作用の検証を行う必要があります。また、GPR3を介してなぜ脳内Aβレベルが低下するのかの詳細な分子機構を明らかにするなどの課題も残されています。いずれにしても、薬理的に有用な創薬標的を示したことで、アルツハイマー病に対する予防・治療への可能性が大きく広がりました。

アルツハイマー病の克服を目指して

私たちの研究室では、総力を挙げてアルツハイマー病の予防・治療・診断のための研究に取り組んでいます。特に、研究促進のためのリソース基盤として、次世代型のアルツハイマー病モデルマウスの創出に成功しました(右写真)。現在、このモデルマウスを使った共同研究を世界中で展開しているところです(本研究成果もその一つです)。人類の健康長寿を目指して! 今後の研究の進展にご期待下さい。

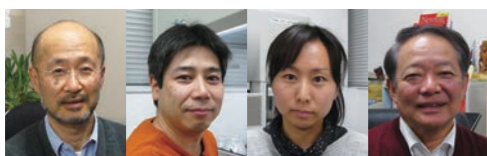


様々な種類のリーシュマニアで幅広く保存されており、防御効果のあるリーシュマニア抗原およびそれに対応するCD4⁺ T細胞の同定

Identification of broadly conserved cross-species protective *Leishmania* antigen and its responding CD4⁺ T cells

Zhirong Mou¹ Jintao Li^{1,2} Thouraya Boussoffara³ Hiroyuki Kishi⁴ Hiroshi Hamana⁴ Peyman Ezzati⁵ Chuanmin Hu⁶ Weijing Yi⁶ Dong Liu¹ Forough Khadem¹ Ifeoma Okwor⁷ Ping Jia¹ Kiyomi Shitaoka⁴ Shufeng Wang⁸ Momar Ndao⁹ Christine Petersen¹⁰ Jianping Chen¹¹ Sima Rafati¹² Hechmi Louzir³ Atsushi Muraguchi⁴ John A. Wilkins⁵ and Jude E. Uzonna^{1,7,*}

- ¹ Department of Immunology, College of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba R3T 0T5, Canada.
 - ² Institute of Tropical Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China.
 - ³ Laboratory of Transmission, Control and Immunobiology of Infections, Pasteur Institute of Tunis, Tunis 1002, Tunisia.
 - ⁴ Department of Immunology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama 930-0194, Japan.
 - ⁵ Manitoba Centre for Proteomics and Systems Biology, Department of Internal Medicine, University of Manitoba, Health Sciences Centre, Winnipeg, Manitoba R3E 3P4, Canada.
 - ⁶ Department of Clinical Biochemistry, Laboratory Sciences, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China.
 - ⁷ Department of Medical Microbiology, College of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba R3E 0J9, Canada.
 - ⁸ Department of Immunology, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China.
 - ⁹ National Reference Centre for Parasitology, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, McGill University, Montreal, Quebec H3G 1A4, Canada.
 - ¹⁰ Department of Epidemiology, University of Iowa, Iowa City, IA 52242 USA.
 - ¹¹ Department of Parasitology, West China School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610065, China.
 - ¹² Molecular Immunology and Vaccine Research Laboratory, Pasteur Institute of Iran, Tehran 13164, Iran.
- * Corresponding author. E-mail: jude.uzonna@umanitoba.ca



左から岸 裕幸、浜名 洋、下岡 清美、村口 篤

Contact

岸 裕幸 E-mail: immkishi@med.u-toyama.ac.jp
所在地: 930-0194 富山県富山市杉谷 2630

岸 裕幸 Hiroyuki Kishi
富山大学大学院 医学薬学研究部 免疫学講座 准教授

浜名 洋 Hiroshi Hamana
富山大学大学院 医学薬学研究部 免疫学講座 助教

下岡 清美 Kiyomi Shitaoka
富山大学大学院 医学薬学研究部 免疫学講座

村口 篤 Atsushi Muraguchi
富山大学大学院 医学薬学研究部 免疫学講座 教授

Abstract

現在、リーシュマニア症に対する臨床的に有効なワクチンはない。優勢なT細胞免疫を引き起こす抗原がほとんどわかっていないためである。われわれは、プロテオミクスおよび細胞免疫学を用いて、リーシュマニア・グリコソームのホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PEPCK)に由来する、自然にプロセスされた優勢なペプチド(PEPCK₃₃₅₋₃₅₁)を同定した。PEPCKは、すべての病原性リーシュマニアで保存され、前鞭毛型と無鞭毛型のリーシュマニアのグリコソームで発現しており、リーシュマニアに感染したマウスおよびヒトで強力なCD4⁺ T細胞応答を引き起こした。I-A^b-PEPCK₃₃₅₋₃₅₁ テトラマーを用いて、クローンレベルで防御性のリーシュマニア特異的CD4⁺ T細胞を同定した。このCD4⁺ T細胞は、感染のピーク時には、すべてのリーシュマニア反応性CD4⁺ T細胞の約20%を占めていた。PEPCK₃₃₅₋₃₅₁ 特異的CD4⁺ T細胞は、T細胞受容体に関してオリゴクローナルであり、多機能サイトカイン(インターロイキン2、インターフェロンγ、腫瘍壊死因子)を産生し、増殖・エフェクター活性を発揮後、減少し、病変消退後も安定して維持されていた。PEPCKペプチド、全長PEPCKを発現するDNA、または組換えPEPCKをワクチン接種したところ、リーシュマニアに対して耐性および感受性のマウスの両方で、広範な種類のリーシュマニアに対する強力かつ持続的な防御が誘発された。ワクチン接種マウスで認められた防御の有効性と持続性は、異なる型のリーシュマニア症に対する、PEPCKを標的とした広範な種類のリーシュマニアに対する防御ワクチンの開発を支持する。

Figure and Note

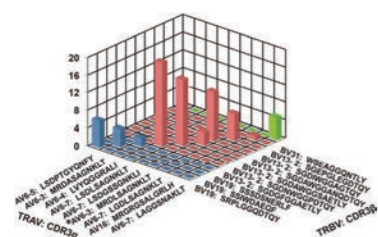


図1: PEPCK特異的Tリンパ球のレパートリー解析
PEPCKタンパク質に特異的なTリンパ球のT細胞受容体を単一細胞レベルで解析すると、3種類(青、赤、緑)のT細胞受容体が使われていました。抗原と結合する部分(CDR3)のアミノ酸の配列は多様であることがわかりました。

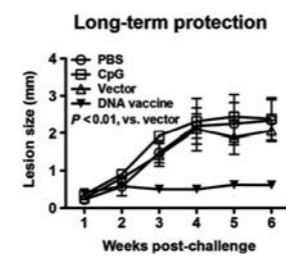


図2: PEPCKのワクチン効果
マウスにPEPCKタンパク質を発現させることができるDNAワクチンを接種し、約3ヵ月後にリーシュマニアに感染させました。ワクチンを接種したマウス(●)では、リーシュマニアによる潰瘍が大きくなりませんでした。

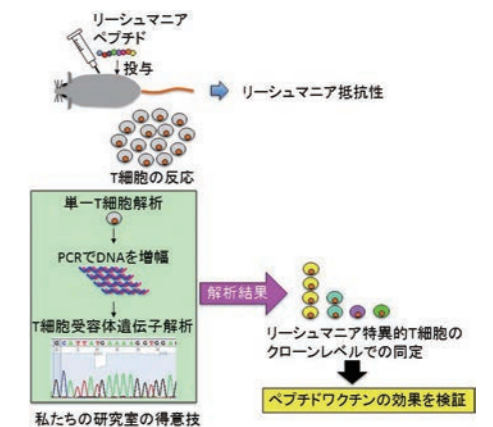
Citation: Z. Mou, J. Li, T. Boussoffara, H. Kishi, H. Hamana, P. Ezzati, C. Hu, W. Yi, D. Liu, F. Khadem, I. Okwor, P. Jia, K. Shitaoka, S. Wang, M. Ndao, C. Petersen, J. Chen, S. Rafati, H. Louzir, A. Muraguchi, J. A. Wilkins, J. E. Uzonna, Identification of broadly conserved cross-species protective *Leishmania* antigen and its responding CD4⁺ T cells. *Sci. Transl. Med.* 7, 310ra167 (2015).

リーシュマニア ワクチンの開発とその効果の検証

リーシュマニア症は原虫のリーシュマニアの感染により引き起こされる感染症で、サシチョウバエという吸血性のハエに刺されることで感染します。刺されると、刺された皮膚の部分が腫れたり、潰瘍ができてしまいます。また、肝臓や脾臓が腫大することもあり、放置すると死に至ることもある病気です。世界で1,200万人以上が感染しています。現在のところ、リーシュマニアに対するワクチンは存在しません。

これまで、リーシュマニアの感染から回復したマウスに、再度リーシュマニアを感染させても発症しないことから、免疫記憶細胞が誘導されることが知られていましたが、リーシュマニア特異的メモリー Tリンパ球はクローンレベルでは同定されていませんでした。また、どのような抗原がリーシュマニアに対する免疫を誘導するかも知られていませんでした。この論文の責任著者であるマニトバ大学のUzonna博士らのグループはリーシュマニアに対するワクチンの開発をされており、開発中のワクチンで誘導されるTリンパ球を同定したいと考えていました。一方、私たちの研究室は、リンパ球を単一細胞レベルで解析し、その抗原受容体を取得・解析することを得意としています。2013年に*Nature Medicine*誌に単一Tリンパ球から抗原特異的T細胞受容体を取得する論文を発表したことがきっかけで、Uzonna博士より共同研究の打診があり、共同研究がスタートしました。

Uzonna博士らは、免疫学的解析およびプロテオーム解析より、リーシュマニアの細胞内器官であるグリコソームに発現している酵素Phosphoenolpyruvate carboxykinase(PEPCK)をマウスに免疫することで、マウスにリーシュマニアに対する免疫を誘導できることを見出しました。さらに、私たちとの共同研究により、PEPCKタンパク質由来のペプチドに特異的なCD4陽性ヘルパー Tリンパ球をクローンレベルで同定しました。PEPCKタンパク質は、鞭毛を持つ形態、持たない形態の両方のリーシュマニアで発現しており、リーシュマニアに感染したマウスおよびヒトのリンパ球に強い免疫応答を誘導できることがわかりました。



PEPCKタンパク質が様々なリーシュマニアに対する強い免疫応答をマウスおよびヒトにおいて誘導できることが示されたこと、また、PEPCKを免疫したマウスがリーシュマニアの感染に抵抗性になることから、今後、リーシュマニア抵抗性を担う免疫機構の解析が進展することが期待されます。さらに、ヒトに対するワクチン開発もがぜん実現性を帯びてきました。

富山大学免疫学教室の得意技

私たちの研究室は、リンパ球を単一細胞レベルで解析することが得意です。ヒトのBリンパ球を単一細胞レベルで解析することで、抗原特異的ヒトモノクローナル抗体を作製したり、Tリンパ球を単一細胞レベルで解析することで、抗原特異的T細胞受容体を取得・解析したりしています。この技術のおかげで、日本だけでなく世界の研究室と共同研究をさせていただけるようになりました。これからも自分たちの得意技をさらに伸ばしていきたいと思っています。



ナトリウムリン酸共輸送体 Npt2b を肺胞上皮で欠損させた肺胞微石症のマウスモデルにより推定バイオマーカーと治療戦略が明らかに

Modeling pulmonary alveolar microlithiasis by epithelial deletion of the Npt2b sodium phosphate cotransporter reveals putative biomarkers and strategies for treatment

Atsushi Saito^{1,2,4} Nikolaos M. Nikolaidis^{1,7} Hassane Amlal² Yasuaki Uehara¹ Jason C. Gardner¹ Kathleen LaSance³ Lori B. Pitstick¹ James P. Bridges⁴ Kathryn A. Wikenheiser-Brokamp⁵ Dennis W. McGraw¹ Jason C. Woods⁶ Yves Sabbagh⁷ Susan C. Schiavi⁷ Göksele Altinişik⁸ Marko Jakopović⁹ Yoshikazu Inoue¹⁰ and Francis X. McCormack^{1,2}

¹ Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, The University of Cincinnati, Cincinnati, OH 45267, USA.
² Department of Internal Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, OH 45267, USA.
³ Vontz Core Imaging Laboratory, Vontz Center for Molecular Studies, The University of Cincinnati, Cincinnati, OH 45267, USA.
⁴ Perinatal Institute, Division of Pulmonary Biology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH 45229, USA.
⁵ Pathology and Laboratory Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH 45229, USA.
⁶ Pulmonary Imaging Research Center, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH 45229, USA.
⁷ The Sanofi-Genzyme R&D Center, Genzyme, a Sanofi company, Framingham, MA 01701, USA.
⁸ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli 20160, Turkey.
⁹ Department of Respiratory Diseases, University Hospital Centre Zagreb, University of Zagreb School of Medicine, 10000 Zagreb, Croatia.
¹⁰ Department of Diffuse Lung Diseases and Respiratory Failure, Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Osaka 5918555, Japan.
[†] Corresponding author. E-mail: frank.mccormack@uc.edu
^{*} These authors contributed equally to this work.
[‡] Present address: Departments of Biochemistry and Respiratory Medicine and Allergy, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo 0608556, Japan.



齋藤 充史 Atsushi Saito
札幌医科大学医学部 呼吸器アレルギー-内科学講座 兼 医化学講座 助教

Contact 齋藤 充史 E-mail: a-saito@sapmed.ac.jp
所在地: 060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目

Abstract

肺胞微石症(PAM)は肺胞腔内にリン酸カルシウム結石を生ずる常染色体劣性遺伝の希少肺疾患であり、原因は肺胞II型上皮細胞におけるナトリウムリン酸共輸送体(Npt2b)の遺伝子異常であることが明らかにされている。我々は上皮特異的Npt2b欠損マウスを作製し、肺内微小結石の蓄積とそれに伴うX線検査での微細粒状影、拘束性肺障害、肺内の炎症性および線維性変化、リン脂質の肺胞腔内への蓄積、などを明らかにした。モデルマウスの肺胞洗浄液、血清、およびPAM患者の血清にてMCP-1およびSP-Dの濃度上昇を認め、これらが臨床マーカーとしての利用できる可能性を示唆している。正常マウス肺への微石投与では、PAM様のマクロファージを中心とした炎症および血清MCP-1上昇(1週間後に最高値となり1ヵ月後に結石の消失と同時に回復した)を引き起こした。単離した微石はEDTAに容易に溶解し、EDTAを用いた全肺洗浄は肺内の微石量を減少させた。若齢モデルマウスにリン制限食を与えると微石形成が抑制され、血清SP-D値も低下した。高齢モデルマウスにリン制限食を与えると既存病変は4週間以内に消失した。これらのデータは、PAMの病態形成においてNpt2bが原因の役割を果たしていること、モデルマウスが臨床マーカーおよび治療法開発のために有用であることを示している。

Figure and Note

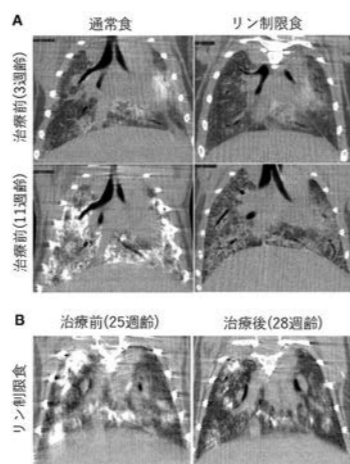


図: リン制限食の治療効果
(A) 低齢マウス、(B) 高齢マウス。リン制限食は低齢マウスでは石灰化病変の進行を抑制し、さらに病変の進行した高齢マウスでは病変を改善させた。このことから肺胞微石症に対するリン制限食の有効性が示唆された。

Citation: A. Saito, N. M. Nikolaidis, H. Amlal, Y. Uehara, J. C. Gardner, K. LaSance, L. B. Pitstick, J. P. Bridges, K. A. Wikenheiser-Brokamp, D. W. McGraw, J. C. Woods, Y. Sabbagh, S. C. Schiavi, G. Altinişik, M. Jakopović, Y. Inoue, F. X. McCormack, Modeling pulmonary alveolar microlithiasis by epithelial deletion of the Npt2b sodium phosphate cotransporter reveals putative biomarkers and strategies for treatment. *Sci. Transl. Med.* 7, 313ra181 (2015).

希少肺疾患に対する治療法開発の第一歩

肺胞微石症(PAM)は肺の中に微小な結石を生ずる遺伝性の肺疾患です。わたしのような呼吸器内科医でも、医学書では学ぶが、実際の患者さんは一生に一度も診ることがないだろう、といった非常に稀な疾患です。この病気の原因は、肺を構成する肺胞II型上皮細胞のナトリウムリン酸共輸送体(Npt2b)遺伝子異常であることを日本とトルコの研究者が2006年に発見しました。臨床的には病初期は無症状ですが、進行すると肺が固くなり呼吸がしづらくなる拘束性肺障害を引き起こし、在宅酸素療法や肺移植を除いて有効な治療法はありません。この疾患の治療法開発のため、今回世界で初めてNpt2b遺伝子改変(肺胞微石症のモデル)マウスを作製し解析しました。

正常のマウス肺においてNpt2bは肺胞II型上皮細胞特異的に発現していましたが、モデルマウスの肺では完全に欠損していました。モデルマウスの肺を小動物用胸部CTで撮影すると、骨の様に白く映る高吸収域と細かな粒状の影を肺全体に確認できました。また多くの細かい結石が顕微鏡で確認され、呼吸機能検査でも拘束性肺障害を示し、このモデルマウスはヒトの肺胞微石症例と同様の症状を示しました。

我々はこのモデルマウスの血液中でSP-DやMCP-1と呼ばれるタンパク質の濃度が上昇していることを突き止め、さらに実際の患者さんの血液中でも同じような濃度上昇を認めたことから、これらのタンパク質が患者さんの病状進行を把握するための臨床マーカーとして利用できることが示唆されました。

さらに治療法開発のため、カルシウムイオンのキレート剤であるEDTA溶液を用いた肺胞洗浄、数種類の薬剤投与などをモデルマウスに行いました。その中でも、左頁図のCT画像に示すように、リン制限食を用いて食事のリン量を抑えることで、病気の進行が抑制されることだけでなく、もともとあった病変が改善することを発見しました。リンは生体にとっても骨の形成などに重要なイオンであるため、今後はマウスを用いた副作用のチェックが必要ですが、このリン制限食を用いた治療が肺胞微石症の治療法になる日も近いかもしれません。

我々は、今後世界中の肺胞微石症患者さんを集めた臨床試験も視野に入れて日々研究を続けています。日本の肺胞微石症患者さんは現在まで100例ほどが報告されており、世界の中でも多いと言われています。今回の研究が肺胞微石症で苦しむ患者さんの治療の第一歩になればと思います。

シンシナティの風

私の在籍していた米国オハイオ州シンシナティ大学のDr. McCormackの研究室や共同研究のラボでは肺胞微石症に加えて肺リンパ脈管筋腫症、肺胞蛋白症、肺ランゲルハンス細胞組織球症といった肺の希少肺疾患を主として研究しています。こういった希少疾患においては特に臨床データが限られるため動物モデルでの研究は欠かせません。このような貴重なTranslational research(橋渡し研究)を経験させてもらったラボメンバーに感謝します。

写真: McCormack labメンバー





Join AAAS. Get instant access to *Science*. Support all of the sciences.

When you subscribe to *Science*, you become part of the American Association for the Advancement of Science (AAAS), a nonprofit community of more than 120,000 members worldwide who believe in the power of science to make the world a better place. AAAS is hard at work promoting science in government, schools, and in the public commons around the globe.

AAAS's award-winning journal *Science* offers the top peer-reviewed research across multiple disciplines. With your subscription, you'll get:

- 51 weeks of home delivery of *Science*
- Instant online retrieval of every *Science* article ever published, dating back to 1880
- Full access to the *Science* mobile site and apps
- Career advice, webinars, blogs and fascinating features from <http://membercentral.aaas.org/>
- Members-only newsletters, and much more

With increasing public skepticism about science—and public funding for research more uncertain than ever—our work has never been more important. Join hands with us today!

Visit promo.aaas.org/joinaaas. Together we can make a difference.

Science
AAAS

Open access. Open for discovery.



Science Advances, the new open-access journal from AAAS, is now available online. Featuring innovative, multidisciplinary articles, *Science Advances* offers the high quality, peer-reviewed research you expect from the publishers of *Science*—in an open, digital-only format. Read the latest findings and submit your research at scienceadvances.org.

Science Advances
AAAS

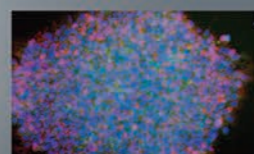
Expand your stem cells...



NutriStem®

ゼノフリー、
血清フリーの
幹細胞培養用培地

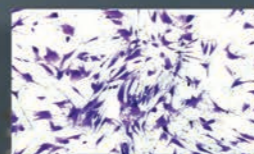
NutriStem® hESC/iPS XF



NutriStem® hESC XF 培地は、ヒト ES/iPS 細胞培養用に最適化されたゼノフリー (Xeno-Free; XF) 培地です。異種由来成分を含まず、すべてヒト由来のタンパク質で構成されます。HSA (Human Serum Albumin) の含有 / 非含有を選択することにより、フィーダーフリー (Matrigel® コート) / オンフィーダー (MEF, HFF) のどちらの条件でも、未分化能を維持した長期培養を可能にします。

MSC NutriStem® XF

米国 FDA のドラッグマスターファイル (DMF) に登録されました !!



MSC NutriStem® XF 培地は骨髄や脂肪、Wharton's jelly 等の様々な組織由来のヒト間葉系幹細胞 (MSC) 用のゼノフリー培地です。正常な MSC に見られる線維芽細胞様形態、自己複製能、および多分化能 (たとえば、脂肪細胞、骨芽細胞、軟骨細胞への分化能) を維持しつつ、ヒト MSC の長期培養をサポートします。



バイオロジカルインダストリーズ社の培養関連商品は、
コスモ・バイオからお届けいたします。 [NutriStem コスモ](#)



抗体を
お願いします!



抗体を乞う鯛 (焼き...)

抗体百科 Web版

国内最大級の抗体検索サイト

充実した品揃え!

国内外の抗体供給メーカーから
100万品目以上の抗体を販売しております。

圧倒的な国内在庫量で納期短縮!

主要なヒトターゲット約 14,000 種類を在庫しております。

あなたの抗体も「抗体百科」にエントリー!

お手持ちの抗体を共同販売ブランド「CAC (CosmoBio Antibody Collection)」に
エントリーしませんか?

コスモ・バイオは大学や研究機関由来の抗体製品化もお手伝いしています。

詳しくは...

[コスモ 抗体ブランド](#)

シグナル伝達研究 バイオマーカー探索をサポート Kinexus社 受託サービス



Kinexus 社の Proteomics/Bioinformatics サービスは、
世界中の 1,500 を超える大学や公的機関・企業で利用されています。
シグナル伝達研究やバイオマーカー探索に有用な
サービス・製品をぜひご活用ください。
Kinexus 社の製品 / サービスは、コスモ・バイオがお届けいたします。

KINEX™ 抗体マイクロアレイ受託サービス

シグナル伝達関連のタンパク質発現やリン酸化状態のサンプル間の差を
878 種類のシグナル伝達関連タンパク質抗体をスポットした抗体マイクロアレイで比較・検出する受託サービス



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)5632-9616
URL: <http://www.cosmobio.co.jp/>



サービス紹介 Web ページ