

2021 Issue

Science Immunology

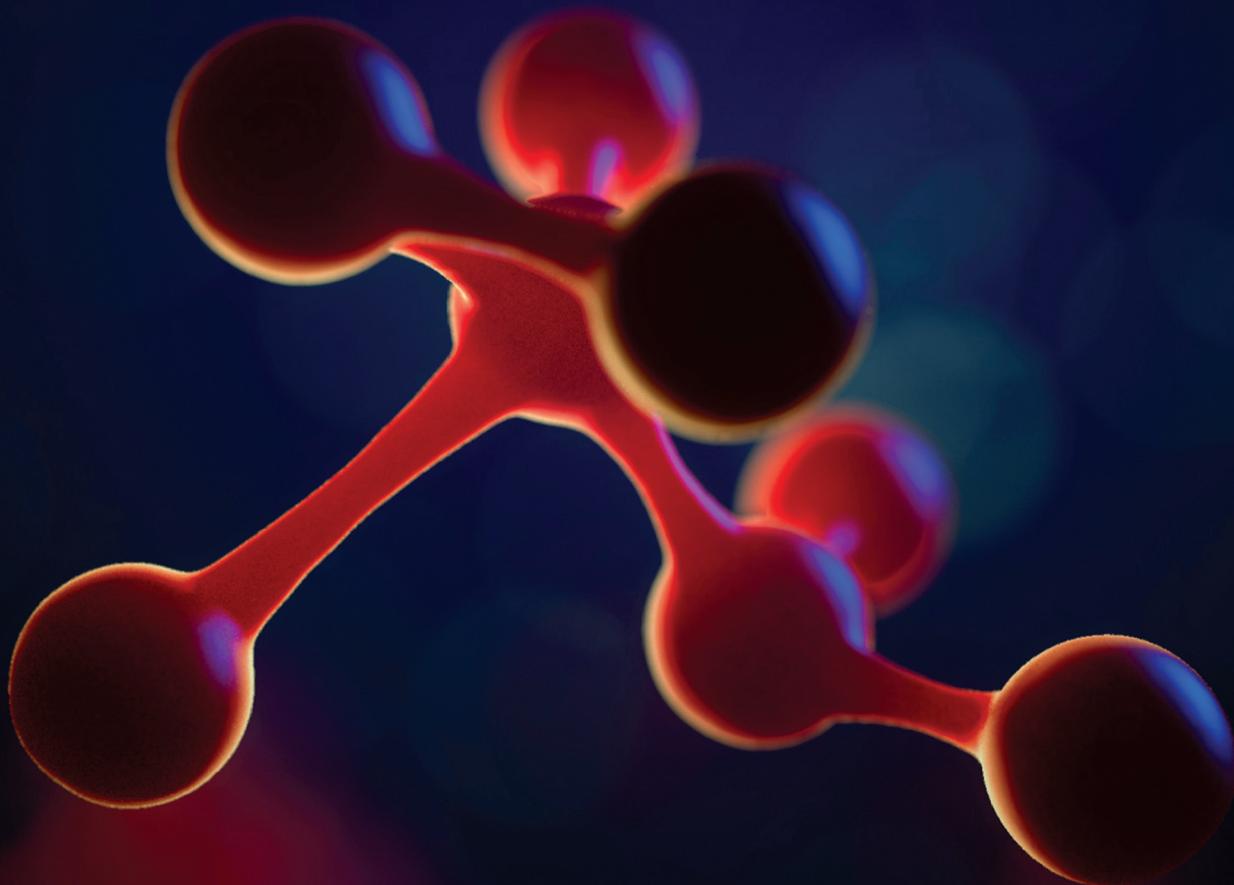
Japanese Scientists in *Science Immunology* 2020

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
AAAS



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 [ScienceMag.org/journals](https://www.sciencemag.org/journals)

Science
JOURNALS 

SOMETIMES THE GRASS REALLY IS GREENER SOMEPLACE NEW.

 Find your next job at [ScienceCareers.org](https://www.sciencecareers.org)

There's scientific proof that when you're happy with what you do, you're better at what you do. Access career opportunities, see who's hiring and take advantage of our proprietary career-search tools. Get tailored job alerts, post your resume and manage your applications all in one place. Start here: [sciencecareers.org](https://www.sciencecareers.org)

ScienceCareers

FROM THE JOURNAL SCIENCE  AAAS

Science Immunology

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2020

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

米国科学振興協会(AAAS)の公式刊行物である*Science Immunology*は、世界的な科学学術誌*Science*の姉妹誌として2016年に創刊されました。過去類を見ない速度で拡大する免疫学分野における革新的な進歩への理解を、最先端の研究をご紹介しますことにより促進することを目指します。

「サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者」は、「サイエンス誌に載った日本人研究者」の姉妹冊子として今年初めて刊行されました。2020年に*Science Immunology*で発表された5件の研究を紹介し、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。

2020年からスタートしたScience Caféでも2つの研究を紹介させていただきました。1つは「EGFRシグナル阻害によりEGFR変異陽性非小細胞肺癌における抗PD-1抗体の治療効果が改善される」という肺癌の新たな治療戦略につながる画期的な研究報告(9月)、さらに「T, B細胞の分化において、転写因子E2Aが*Rag*遺伝子の細胞種特異的なエンハンサー活性を司る」という研究成果を取り上げさせていただきました(3月)。その他、最新の興味深い免疫研究が満載です。

本誌は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目的で、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も配布されています。今後も免疫研究、そして*Science Immunology*にぜひご注目いただければ幸いです。

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。

2021年3月
編集チーム一同

サイエンス・イムノロジー誌に載った 日本人研究者2020に寄せて

*Science*から「免疫学」に焦点を当てた科学誌の出版が始まり、日本においても「サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者」をご紹介する本誌を発刊する運びとなりました。免疫学研究の片隅に居たひとりとして、とても嬉しく思っています。

それは、たまたま大学生協書籍部で手にした免疫の本が発端でした。10冊以上のシリーズだったと記憶しています。順に出版される本を待ちながら、毎日のように書棚を確認していました。自分の大学の講義では得られない明解な解説に触れて、のめり込むように免疫機構の論理性に傾倒したものです。研究室に所属してからの、実験結果を繋ぎ、仮説をたて、逆を否定できるかで裏付けるという作業は、物語を紡ぐような心躍る時間でした。基礎研究という世界では多くの現象が解き明かされてきたし、これからも解き明かされてゆくことでしょう。免疫学に限らず、科学知識や経験は、人々を病や障害から守り、癒し、快い生活を送ることに活かされていくものです。

とはいえ、今、まさに病や、事故、災害のために病床で懸命に生きる人、医療の最前線で自らの命を賭けて他の命を守ろうとする人、不幸にも後遺障害を背負う人も数多く居られます。たくさんの方々、今まさに不都合に直面し続けています。その誰にも、ひとり一人の大切な時間や家族があり、それが刻々と失われていることを忘れてはならないと思います。その喪失を止め、経験として次世代に活かすための社会活動は、免疫学そのものようでもあります。病に備え、病に耐え、病に打ち勝つ仕組みを見出し、活かしてゆくという免疫学の目指すところも、ひとり一人の時間と家族を喪失から守るという使命にあるのではないのでしょうか。

*Science Immunology*は、「科学振興を通じて社会に貢献する(advance science and serve society)」ことを目的とした米国科学振興協会(AAAS)が発信する最先端の免疫学の学術誌として世界的に最高水準の情報提供を続けています。私どもコスモ・バイオは、様々な分野の最新の学術情報を提供する*Science Immunology*から、特に「日本人研究者」が活躍する姿をご紹介することで、次の世代を担う若い研究者の仲間が増えることを期待して、この「サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者」の制作に協賛しています。そして、これからも、生命科学の基礎研究をお手伝いしながら、疾患や後遺症を持つ方々、医療介護に従事する方々に寄り添う事業を継続してまいります。

コスモ・バイオ株式会社
代表取締役社長 櫻井 治久

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2020

サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者

サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者 2020に寄せて3

Science Immunology 投稿について6

1月31日号

Research Article

EGFRシグナル阻害により*EGFR*変異陽性非小細胞肺癌における
抗PD-1抗体の治療効果が改善される8

Blockade of EGFR improves responsiveness to PD-1 blockade in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer

国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫TR分野 特任研究員

名古屋大学 分子細胞免疫学 社会人大学院生 杉山 栄里

国立研究開発法人国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野 /

先端医療開発センター 免疫TR分野 分野長

名古屋大学大学院 医学系研究科 分子細胞免疫学 教授 西川 博嘉

3月13日号

Reports

ヤツメウナギにおいて*VLRB*抗体遺伝子の再構成には
シチジンデアミナーゼ2が必要 10

Cytidine deaminase 2 is required for *VLRB* antibody gene assembly in lampreys

Postdoctoral Fellow, Department of Developmental Immunology,

Max Planck Institute of Immunobiology and Epigenetics 森本 亮

4月10日号

Research Article

腸管常在CX3CR1^{hi}マクロファージは、
三次リンパ様構造および局所IgA反応を誘導する 12

Gut-resident CX3CR1^{hi} macrophages induce tertiary lymphoid structures and IgA response in situ

Associate Professor, Department of Pharmacology and Biochemistry and Molecular Biology,
Genome Sciences and Bioinformatics Core Facility, Institute for Personalized Medicine,

Penn State University College of Medicine 川沢 今村 百可

Associate Professor, Department of Pathology, University of Massachusetts Medical School
Department of Microbiology and Immunology, Penn State University College of Medicine

Inflammatory Bowel Disease Center, Milton S. Hershey Medical Center Milena Bogunovic

9月4日号

Research Article

T, B細胞の分化において、
転写因子E2Aが*Rag*遺伝子の細胞種特異的なエンハンサー活性を司る 14

The transcription factor E2A activates multiple enhancers that drive *Rag* expression in developing T and B cells

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生組織構築研究部門 准教授 宮崎 正輝

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生組織構築研究部門 研究員 宮崎 和子

11月13日号

Research Article

IL-33発現細胞種から抗蠕虫免疫に対する影響が決定される 16

Cellular context of IL-33 expression dictates impact on anti-helminth immunity

東北大学病院 歯科麻酔疼痛管理科 助教 田中 志典

Science Immunology 投稿について

*Science Immunology*は、免疫学を対象とした最先端の研究成果を取り上げるオンラインの科学専門誌です。

以下に、*Science Immunology*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*の姉妹紙に論文を投稿する著者は、著者の権利と責任に関するポリシーに同意する必要があります。詳細を投稿前にご確認ください。

General Editorial Policies(全般的な編集ポリシー)

<https://www.sciencemag.org/authors/science-journals-editorial-policies#general-policies>

Research Standards(研究の基準)

<https://www.sciencemag.org/authors/science-journals-editorial-policies#research-standards>

Publication Policies(出版ポリシー)

<https://www.sciencemag.org/authors/science-journals-editorial-policies#publication-policies>

掲載される論文・記事の種類

Research Articles : 免疫学に関する画期的な研究成果を発表する原著論文。構成は、タイトル、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。論文の理解、評価に不可欠ではない場合のみSupplementary Materialとして別途添付可。Editorの采配により図表の数を減らした短いResearch ArticleをReportsとして投稿可能。

Focus : *Science Immunology*やその他のジャーナルに発表された最近の論文、または免疫学研究の分野に関わる直接の重要性を有する政策に関連した短報。1,800語以内で、簡潔なタイトル、1文のアブストラクト、本文、References 10点以内、図表(1点のみ)および図表の説明文を含めること。

Editorials : 免疫学研究の分野に関わる直接の重要性を有する問題に関する依頼原稿。1,000語以内。アブストラクトはなしで、References 5点以内、図表は掲載不可。

Perspectives : *Science Immunology*やその他のジャーナルに最近発表された免疫学研究の重要な研究成果について第三者の視点から分析する記事。2,500語以内で、簡潔なタイトル、50語以内のアブストラクト、本文、References 15~20点以内、図表(1~2点のみ)および図表の説明文を含めること。

Reviews : 免疫学研究の新たな展開についての総説。8,000語以内で、簡潔なタイトル、75語以内のアブストラクト、本文、References 100点以内、図表4点以内および図表の説明文を含めること

Letters : 過去2ヵ月以内に*Science Immunology*に掲載された論文、または免疫学研究において関心を集めるテーマについて新たな情報、洞察を提供する意見。1,000語以内で、References 10点以内、図表(1点まで)。当該論文に関する議論を促すため、eLettersとしての投稿を勧める。

原稿の作成

*Science Immunology*では、オンラインで論文の投稿を受け付けています。執筆に関する規定は原稿の種類によって異なります。詳細は以下のページを必ずご覧ください。

オンライン投稿システム : <https://cts.sciencemag.org>

Information for Authors(一般的な情報) :

<https://www.sciencemag.org/journals/immunology/information-for-authors>

Research Articles(初回投稿) :

<https://www.sciencemag.org/journals/immunology/authors/research-articles>

Research Articles(査読後修正原稿) :

<https://www.sciencemag.org/journals/immunology/authors/revised-research-articles>

Focus, Editorials, Perspectives :

<https://www.sciencemag.org/journals/immunology/authors/editorial-focus-commentary-perspectives>

Reviews :

<https://www.sciencemag.org/journals/immunology/authors/reviews>

原稿の投稿

初めて *Science* およびその姉妹誌に投稿される場合は、オンライン投稿システム (<https://cts.sciencemag.org>) でアカウントを作成してください。

投稿時の画面では、順番に以下のフォームにご記入をお願いします。

1. 著者名:

すべての著者の氏名、電話番号、E-mail アドレス。
Corresponding author を 1 名選ぶ。

2. 原稿の情報:

- 原稿の種類
- 記事のタイトル
- 資金提供者
- カバーレター

3. 査読者:

希望する査読者/希望しない査読者(各5名まで)の氏名、所属機関、E-mail アドレス。

4. 原稿のアップロード:

初回投稿では、原稿、カバーレター、Supplementary Materials ファイル、Auxiliary Supplementary Materials ファイルをアップロードする。原稿全体(図表も含む)を Microsoft Word の 1 ファイルで作成するのが望ましい。Supplementary Materials は Word または PDF の 1 ファイルで別途添付する。25MB を超えるサイズの原稿および Supplementary Materials は投稿不可。

5. Auxiliary Supplementary Materials:

- Supplementary Materials に含めることのできないマルチメディアファイルまたは大型データファイルは、別途 Auxiliary Supplementary Materials としてアップロードする。サイズ上限は 25MB で 10 ファイル以内。
- 動画は mp4 ファイルとすること。mov ファイルの場合は圧縮形式を h.264 とすること。音声ファイルの場合、WAV AIFF、AU または m4a が望ましい。MP3 ファイルまたは AAC ファイルの場合ビットレートは 160kb/s 以上とする。

6. その他(投稿時に Auxiliary Supplementary Materials としてアップロードすべきもの):

- 投稿原稿に関連し、他のジャーナルで審査中または印刷中の著者の論文がある場合、その論文のコピー
- 査読に必要なデータファイル
- 印刷中(in press)として引用する論文の著者が投稿原稿の著者ではない場合、引用論文の著者による書面の同意書
- その他査読に必要な研究成果有体物移転契約(MTA)。

論文の審査

投稿された論文は、該当する分野の知識を有する編集者が審査を担当します。大半の論文は、*Science Immunology* の編集委員会が掲載するかどうかを評価します。編集者は同委員会の意見を考慮します。詳細な査読に至らなかった論文の著者には、おおむね 1 週間以内に速やかに電子メールで通知されます。米国科学振興協会(AAAS)または Federation of Clinical Immunology Societies(FOCIS)の会員であるかどうかは論文の選考基準にはなりません。

編集委員会の評価を通過した論文は、2名以上の匿名外部査読者により詳細な査読を受けます。査読者には論文送付前に連絡をとり、2週間以内にコメントを付して返却するよう求めます。迅速な評価が必要な論文の場合には、審査の過程を大幅に短縮することができます。

Science Immunology に投稿された論文が掲載に至らなかった場合にも、*Science*、*Science Signaling*、*Science Translational Medicine*、*Science Advances* での掲載をお勧めする場合があります。投稿先の変更同意された場合、投稿フォーマットの変更は必要ありません。変更先のジャーナルの編集者は、*Science Immunology* での評価時に集められた情報(査読者が了解すれば査読内容も含め)を使用して、速やかに審査を行います

論文投稿に関する問い合わせ先

E-mail: sciimmuneditors@aaas.org

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

EGFR シグナル阻害により EGFR 変異陽性非小細胞肺癌における 抗PD-1 抗体の治療効果が改善される

Blockade of EGFR improves responsiveness to PD-1 blockade in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer

Eri Sugiyama^{1,2} Yosuke Togashi² Yoshiko Takeuchi² Sayoko Shinya² Yasuko Tada² Keisuke Kataoka³ Kenta Tane⁴ Eiichi Sato⁵ Genichiro Ishii⁶ Koichi Goto⁷ Yasushi Shintani⁸ Meinoshin Okumura⁸ Masahiro Tsuboi¹ Hiroyoshi Nishikawa^{1,2}

¹ Department of Immunology, Nagoya University Graduate School of Medicine

² Division of Cancer Immunology, Research Institute/Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center (EPOC), National Cancer Center

³ Division of Molecular Oncology, Research Institute, National Cancer Center

⁴ Division of Thoracic Surgery, National Cancer Center Hospital East

⁵ Department of Pathology, Institute of Medical Science, Tokyo Medical University

⁶ Division of Pathology, National Cancer Center Hospital East

⁷ Division of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East

⁸ Department of General Thoracic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

全著者リスト: <https://immunology.sciencemag.org/content/5/43/eaav3937>



左より杉山 栄里、西川 博嘉

杉山 栄里 Eri Sugiyama

国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫TR分野 特任研究員
名古屋大学 分子細胞免疫学 社会人大学院生

西川 博嘉 Hiroyoshi Nishikawa

国立研究開発法人国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野/
先端医療開発センター 免疫TR分野 分野長
名古屋大学大学院 医学系研究科 分子細胞免疫学 教授

Contact

杉山 栄里 E-mail: esugiyam@east.ncc.go.jp

所在地: 277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

U R L : <https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/index.html>

西川 博嘉 E-mail: hnishika@ncc.go.jp

所在地: 277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

U R L : <https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/index.html>

Abstract

単一の遺伝子変異で発がんをきたすドライバー遺伝子変異を有するがんは、一般的に遺伝子変異量が少ないことが多い。すなわち、遺伝子変異により生じる異常タンパク質(異物)が少ないことから、異物を除去するための免疫応答が起りにくいタイプのがんであると推察される。これらのがんに対する抗PD-1抗体治療の有効性にはばらつきがあり、各ドライバー遺伝子変異の抗腫瘍免疫反応に対する寄与度が異なっていることが示唆される。今回われわれは、抗PD-1抗体治療に対して不応例が多いとされる、上皮成長因子受容体(EGFR)変異陽性肺腺がんの腫瘍微小環境における免疫学的表現型について検討を行った。EGFR変異陽性肺腺がんの腫瘍微小環境は、免疫細胞浸潤の乏しい「非炎症性」であった。しかしながら、多くの免疫細胞が浸潤し免疫応答が活発な「炎症性」の腫瘍微小環境に集簇することが多い活性化型の制御性T細胞が、なぜか「非炎症性」のEGFR変異陽性肺腺がんに高浸潤していた。そのメカニズムとしては、EGFRシグナルにより腫瘍内のcJun/cJun N末端キナーゼが活性化され、制御性T細胞を腫瘍微小環境に動員する腫瘍産生性のCCL22の発現が増加することで制御性T細胞浸潤が増強していた。一方でインターフェロン制御因子-1(IRF-1)が抑制されることにより、抗腫瘍免疫応答の要となるCD8⁺T細胞浸潤を誘導するCXCL10およびCCL5の発現が減少し、CD8⁺T細胞浸潤が阻害されていた。EGFR阻害薬であるエルロチニブは、腫瘍微小環境における制御性T細胞の浸潤を減少させた。さらに、抗PD-1抗体と併用すると、いずれかの単独投与の場合よりも高い抗腫瘍効果が認められた。以上の結果から、EGFR阻害薬を抗PD-1抗体と併用した場合、EGFR変異陽性肺腺がんに対する免疫療法の有効性が高まる可能性が示唆された。

Figure and Note

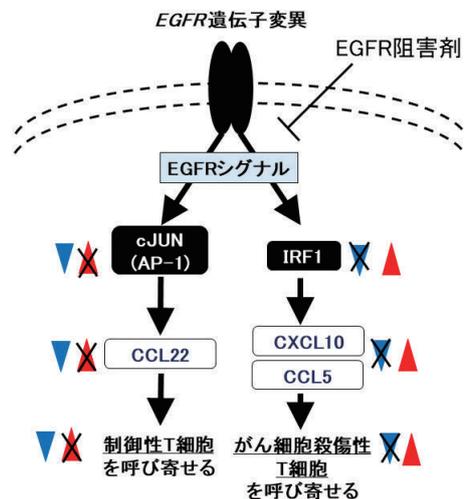


図: 本研究結果のシェーマ

EGFRシグナルにより腫瘍内のcJunが活性化され、制御性T細胞を誘導するCCL22が増加し、一方でIRF-1が抑制されることにより、がん細胞殺傷性T細胞浸潤を誘導するCXCL10/CCL5が減少した。EGFR阻害薬を使用すると、その発現状況が反転し、抗腫瘍活性の増強が示された。

肺がんの新たな治療戦略 ～免疫療法の治療効果改善へ～

非小細胞肺がんの大部分を占める肺腺がんでは、約半数程度で *epidermal growth factor receptor* (*EGFR*) 遺伝子変異が認められます。*EGFR* 遺伝子変異は、*EGFR* シグナルを恒常的に活性化させることで発がんに寄与するドライバー遺伝子変異であり、*EGFR* 阻害剤を用いると劇的な抗腫瘍効果が得られますが、やがて *EGFR* 阻害剤に抵抗性になることが問題となっています。

一方で、近年肺がんに対する新たな治療法として、抗PD-1抗体などを用いたがん免疫療法の有効性が示され、注目されていますが、*EGFR* 遺伝子変異陽性肺がん(以下、*EGFR* 陽性肺がん)に対しては治療効果が乏しいことが報告されており、本研究ではその免疫学的メカニズムの解明に取り組みました。

実際の肺がん症例の腫瘍微小環境の免疫応答を、免疫染色やフローサイトメトリー、CyTOFを用いて網羅的に解析すると、*EGFR* 陽性肺がんでは腫瘍細胞を殺傷する細胞傷害性T細胞(CD8⁺T細胞)の浸潤割合が低く、一方で免疫抑制性に機能するCD4⁺エフェクター制御性T細胞(以下、制御性T細胞)が高頻度に浸潤している、特徴的な腫瘍であることが示されました。通常、制御性T細胞は免疫応答が激しい「炎症性」腫瘍に集簇するため、なぜ免疫応答の乏しい「非炎症性」の*EGFR* 陽性肺がんには制御性T細胞が多く浸潤しているのか、研究を進めると、*EGFR* 陽性肺がんでは、制御性T細胞を呼び寄せるケモカインの一つであるCCL22の分泌能が高く、*EGFR* 阻害剤を用いるとCCL22分泌能が低下することが明らかになりました。一方、CD8⁺T細胞を誘導するケモカインであるCXCL10やCCL5については、*EGFR* シグナルが活性化すると分泌能が低下し、*EGFR* シグナルが阻害されると上昇することが示されました。以上より、これらのケモカインの分泌の変化が*EGFR* 陽性肺がんの特徴的な免疫抑制性環境の形成に寄与している可能性が示唆されました。

これらのケモカイン発現のメカニズムを解明するため、それぞれのケモカイン産生を調節している転写因子を探索したところ、CCL22はcJunが、CXCL10およびCCL5についてはIRF1が、それぞれのケモカインの分泌を調節している転写因子であることが明らかになりました。さらに、これらの転写因子は*EGFR* シグナルの活性化によりJUNは上昇、IRF1は低下しました。

以上の結果を踏まえ、*EGFR* シグナルを阻害した状態で抗PD-1抗体を投与すると、抗腫瘍効果が高まる可能性を検討するため、*EGFR* 遺伝子変異を導入したマウス細胞株MC-38をC57BL/6Jマウスに接種し、*EGFR* チロシキナーゼ阻害剤、抗PD-1抗体、その両方を投与して腫瘍増殖を解析しました。併用群で最も強く腫瘍増殖が抑制され、生存期間の延長が認められました。

本研究により、*EGFR* 陽性肺がんには、特徴的な免疫抑制性の腫瘍微小環境が構築されていることが明らかになりました。*EGFR* 陽性肺がんでは*EGFR* シグナルは従来考えられてきたように腫瘍細胞の増殖に関わるのみならず、ケモカイン産生を調節することにより、直接的に免疫抑制性の環境を作り上げていることが示されました。これは従来の発がんドライバー遺伝子が細胞増殖に関わるという概念を超えた新しい概念と考えられます。このような免疫抑制性の腫瘍環境を打破するには、*EGFR* シグナル活性を阻害したうえでがん免疫療法を行うと有効である可能性が示唆され、今後の肺がんの新たな治療戦略につながる可能性が示されました。

国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫TR分野について

2018年にノーベル生理学・医学賞を受賞された、本庶佑博士のPD-1阻害剤によるがん免疫療法開発により、がん免疫療法という新たな治療の柱が確立され、がん患者に希望の光がもたらされています。しかし、現時点ではその効果は限定的であり、いまだ解明されていない問題も多数残されています。

当研究室は、臨床に即した研究テーマをメインに、実際にはがん患者に治療を行う臨床現場と連携しながら研究を行っています。

興味のある方は、ぜひご連絡ください。



ヤツメウナギにおいて VLRB抗体遺伝子の再構成には シチジンデアミナーゼ2が必要

Cytidine deaminase 2 is required for VLRB antibody gene assembly in lampreys

Ryo Morimoto¹ Connor P. O'Meara¹ Stephen J. Holland¹ Inês Trancoso¹ Ahmed Souissi² Michael Schorpp¹ Danièle Vassaux² Norimasa Iwanami¹ Orlando B. Giorgetti¹ Guillaume Evanno² Thomas Boehm¹

¹ Department of Developmental Immunology, Max Planck Institute of Immunobiology and Epigenetics

² ESE, Ecology and Ecosystems Health, INRAE, Agrocampus Ouest

全著者リスト: <https://immunology.sciencemag.org/content/5/45/eaba0925>



森本 亮 Ryo Morimoto

Postdoctoral Fellow, Department of Developmental Immunology,
Max Planck Institute of Immunobiology and Epigenetics

Contact

E-mail: morimoto@ie-freiburg.mpg.de

所在地: D-79108 Stübeweg 51, Freiburg, Germany

URL: <https://www.ie-freiburg.mpg.de/boehm>

Abstract

無顎脊椎動物の抗体はロイシンリッチリピート配列で構成され、体細胞系列で再構成された VLRB 遺伝子によってコードされている。ヤツメウナギのBリンパ球発生時に、生殖細胞系列の不完全な VLRB 座位がどのように機能的な抗体遺伝子に変換されるかは明らかでない。シチジンデアミナーゼ CDA2 を欠失するヨーロッパスナヤツメ (*Lampetra planeri*) の幼生では、B細胞系列の VLRB の再構成が消失するのに対し、T細胞系列に発現する VLRA および VLRC 抗原受容体遺伝子の再構成は正常に行われる。したがって、CDA2 はB細胞特異的に VLRB 抗体遺伝子の再構成を促進する。CDA2 は活性化誘導シチジンデアミナーゼ (AID) と密接に関係するが、AID は有顎脊椎動物における抗体レパトア (多様性) の形成に不可欠である。したがって、本研究の結果は、脊椎動物の2つの姉妹群において独立して進化した、抗原受容体遺伝子の再構成および多様化の機序を明らかにしている。

Figure and Note

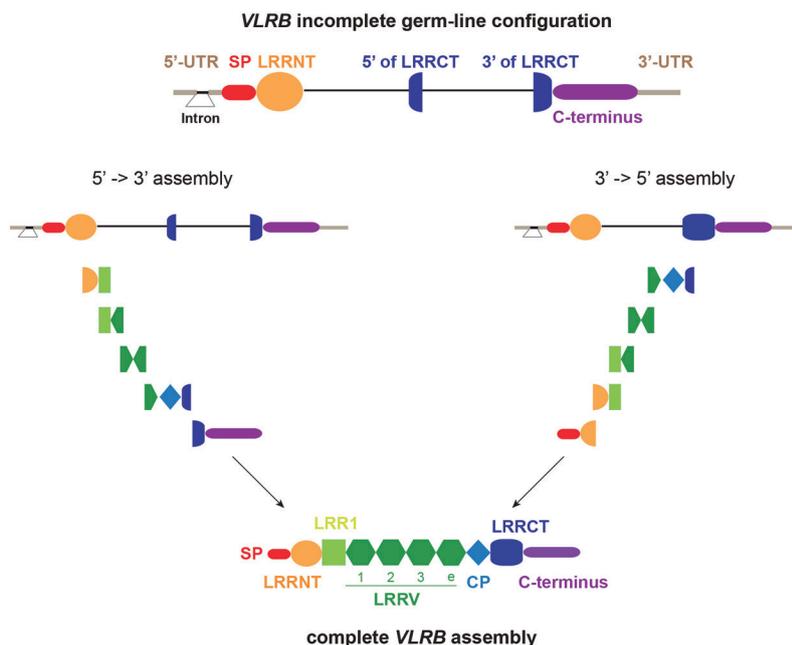


図1: Bリンパ球における VLRB 遺伝子座の再構成
不完全な VLRB 遺伝子座は連続する遺伝子変換 (gene conversion) のような分子機構で再構成され、機能的な遺伝子になる。今回 CRISPR/Cas9 による遺伝子変異の標的としたのはこの機構を司ると予想されたシチジンデアミナーゼ CDA2 である。

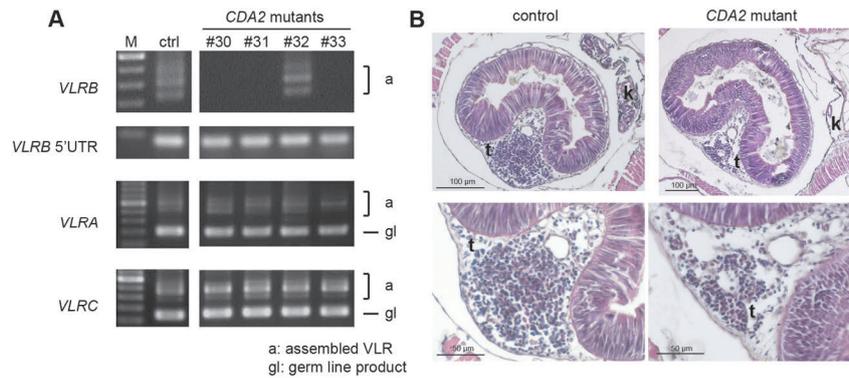


図2: CRISPR/Cas9によるCDA2変異ヤツメウナギ幼生の表現型
機能的なCDA2を欠失した幼生ではVLRBの再構成は消失するがT細胞受容体VLRA/VLRCは保存される。造血組織の腎臓(k)、腸管関連リンパ組織であるチフソール(t)の細胞数が減少することも示した。機能的なVLRBの発現とB細胞系列の生存の関係が示唆される。

ヤツメウナギ適応免疫系における抗体産生の分子基盤

病原体と宿主の免疫システムとの戦いは進化を促進する重要な因子だと考えられています。脊椎動物には適応免疫が備わっており、免疫に特化したリンパ球がランダムに再構成された抗原受容体を持ち、一度出会った抗原に対して免疫記憶を形成します。この適応免疫のシステムは脊椎動物の進化の歴史の最初期に少なくとも2度現れたことが近年の研究からわかってきました。

脊椎動物には大きく分けて無顎類と有顎類の2群があり、有顎類にはサメ(軟骨魚類)からヒト(哺乳類)に至るまでの多様な生物が属しています。ヤツメウナギとスタウナギが属する無顎類は比較的小さな群です。これら2つの群は分子的にまったく異なる適応免疫系を持っていますが、共にT/B 2つのリンパ球系統を持つなど、その基本的な設計方針は驚くほど似ています。これらの群がおおよそ5億年前に別れてそれぞれ独自に進化してきたことを考えると特に興味深いものです。

有顎類の抗体、T細胞受容体はイムノグロブリン(Ig)を基本構造としていますが無顎類ではロイシンリッチリピート(LRR)が使われています(図1)。どちらも生殖細胞系列では不完全な遺伝子が、体細胞系列においてランダムな再構成を受けることで機能的な遺伝子へと変換されます。有顎類では受容体の再構成にRAG1/2が使われますが、無顎類ではその責任酵素は同定されていませんでした。先行研究からB細胞、T細胞それぞれの系統で特異的に発現するシチジンデアミナーゼCDAが複数報告されていたものの、状況証拠にとどまっていた。

主としてVLRB抗体遺伝子再構成の責任酵素を同定したことでランダムに生成される抗体レパトア(多様性)を生み出す分子機構の一端を解明しました。また、発生初期におけるヤツメウナギVLRB抗体のレパトアを解析したことで改めてこのシステムが生成する抗体多様性の大きさと、その役割について考察を深めることができました。

非古典的モデル生物であるヤツメウナギは人工授精後の長期飼育が困難であることが研究の障害となっており、これまでの研究のほとんどは自然環境で捕まえた野生のヤツメウナギを用いていました。実験室の管理された環境で適応免疫系が発達するまでの長期飼育を可能にし、正確な適応免疫システムの初期発生情報を提供できたことは技術的に大きな進歩でした。これに基づきCRISPR/Cas9を用いて遺伝子に変異を導入し、表現系の解析に繋がられたことは無顎類における免疫学研究的の可能性を広げてくれました。

今後も新しく得られた知見と技術を基にして、われわれヒトとは異なる無顎類の適応免疫システムの解析を進めることを目標としています。2つの適応免疫システムの根本的なデザインを比較、俯瞰することで、免疫システムの破綻により引き起こされる疾患、感染症、自己免疫疾患などに深い理解と新しい治療法を提供することを目標にしています。

Thomas Boehm 研究室紹介

黒い森(Schwarzwald)の裾野に位置するフライブルクは大学街であり、フランス、スイスとの国境も近く国際的な雰囲気を持っています。ドイツの中でも日照時間が長い明るい場所として知られ過ぎやすい街です。研究所も国際的でBoehmラボでは多国籍のチームワークで古典的モデル生物にこだわらず、多様な動物を用いて進化、発生の視点から適応免疫システムの理解に取り組んでいます。現在ポストドクを募集していますので興味を持っていただいた方は気軽に連絡をいただけましたら幸いです。



腸管常在CX3CR1^{hi}マクロファージは、 三次リンパ様構造および局所IgA反応を誘導する

Gut-resident CX3CR1^{hi} macrophages induce tertiary lymphoid structures and IgA response in situ

Balázs Koscsó¹ Sravya Kurapati^{1,2} Richard R. Rodrigues³ Jelena Nedjic⁴ Kavitha Gowda⁵ Changsik Shin⁵ Chetna Soni⁶ Azree Zaffran Ashraf¹ Indira Purushothaman⁶ Maryknoll Palisoc⁷ Sulei Xu⁸ Haoyu Sun⁸ Sathi Babu Chodiseti⁵ Eugene Lin¹ Matthias Mack⁹ Yuka Imamura Kawasaki¹⁰ Pingnian He⁸ Ziaur S. M. Rahman⁵ Iannis Aifantis⁴ Natalia Shulzhenko¹¹ Andrey Morgun³ Milena Bogunovic^{1,5,12}

¹ Department of Pathology, University of Massachusetts Medical School

² Biomedical Sciences PhD Program, Penn State University College of Medicine

³ College of Pharmacy, Oregon State University

⁴ Department of Pathology and Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center, NYU School of Medicine

⁵ Department of Microbiology and Immunology, Penn State University College of Medicine

⁶ PhD Program in Anatomy at Penn State College of Medicine, Penn State University College of Medicine

⁷ MD/PhD Medical Scientist Training Program, Penn State University College of Medicine

⁸ Department of Cellular and Molecular Physiology, Penn State University College of Medicine

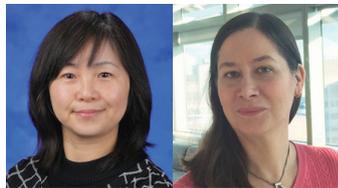
⁹ Department of Internal Medicine/Nephrology, University Hospital Regensburg

¹⁰ Department of Pharmacology and Biochemistry and Molecular Biology, Institute of Personalized Medicine, Penn State University College of Medicine

¹¹ College of Veterinary Medicine, Oregon State University

¹² Inflammatory Bowel Disease Center, Milton S. Hershey Medical Center

全著者リスト: <https://immunology.sciencemag.org/content/5/46/eaax0062>



左から川沢 今村 百可、Milena Bogunovic

川沢 今村 百可 Yuka Imamura Kawasaki

Associate Professor, Department of Pharmacology and Biochemistry and Molecular Biology, Genome Sciences and Bioinformatics Core Facility, Institute for Personalized Medicine, Penn State University College of Medicine

Milena Bogunovic

Associate Professor, Department of Pathology, University of Massachusetts Medical School
Department of Microbiology and Immunology, Penn State University College of Medicine
Inflammatory Bowel Disease Center, Milton S. Hershey Medical Center

Contact

川沢 今村 百可

E-mail: yimamura@pennstatehealth.psu.edu

所在地: 500 University Drive, Hershey PA 17033, USA

U R L: <https://sites.psu.edu/yuka/>

<http://animalgenomeinstitute.org>

Milena Bogunovic

E-mail: Milena.Bogunovic@umassmed.edu

所在地: 368 Plantation Street, Worcester MA 01605-2324, USA

U R L: <https://www.umassmed.edu/bogunoviclab/>

Abstract

腸管単核食細胞 (MP) は、免疫反応の開始および炎症の調節に必要となる、樹状細胞 (DC) およびマクロファージの不均一なサブセットから成る。正常な腸内の MP については詳細な研究が行われてきたが、炎症性 MP の多様性および機能についてはあまり明らかにされていない。われわれは、感染性サルモネラ腸炎のマウスモデルを使い、炎症時の病態、遺伝子発現およびその機能解析を行い、CX3CR1 陽性 MP が最も多い炎症性細胞であることを明らかにした。CX3CR1 陽性 MP はさらに、Nos2 陽性 CX3CR1^{lo}、Ccr7 陽性 CX3CR1^{int} (リンパ節移動性)、および Cxcl13 陽性 CX3CR1^{hi} (粘膜常在性) の3つの異なる集団に分類され、遺伝子発現解析により、これらはいずれも単球由来のマクロファージと考えられた。動物実験で確認したところ、この CX3CR1 陽性マクロファージは、古典的 DC1 (cDC1) および cDC2 と比べて、サルモネラ特異的な粘膜 IgA の誘導能が高かった。次に、CX3CR1 陽性マクロファージによって誘導される免疫反応の空間的分布を検討し、粘膜常在性 Cxcl13 陽性 CX3CR1^{hi} マクロファージが、サルモネラ侵入部位への CD4 陽性 T 細胞および B 細胞の動員および活性化、そしてその後の三次リンパ様構造 (TLS) 形成および病原体特異的な局所 IgA 反応をもたらす抗原提示細胞であることを明らかにした。Ccr7 のコンディショナルノックアウトマウスを用いて、この局所 IgA 反応は、腸間膜リンパ節への Ccr7 陽性 CX3CR1^{int} マクロファージの移動とは独立して発現し、感染に対する粘膜 IgA 応答全体に寄与することを示した。腸管内のマクロファージが、そのサブセットごとに粘膜 IgA 応答の促進活性が異なっているというこれらの知見は、サルモネラ感染予防ワクチンの開発や、炎症性腸疾患におけるマクロファージ機能の調節を目的とした抗炎症薬のデザインにおいて、考慮されるべきである。

Figure and Note

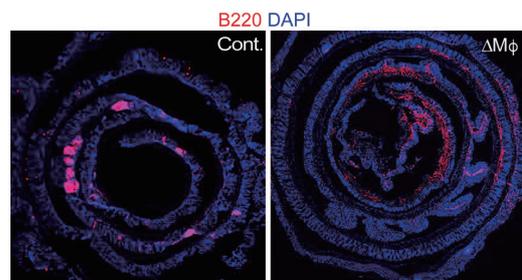


図1: マクロファージ枯渇は三次リンパ様構造 (TLS) の形成を妨げるサルモネラ感染対照 (Cont.) およびマクロファージ枯渇 (ΔMφ) マウスからの腸管ロール切片。B220 モノクローナル抗体 (B細胞マーカー、赤) および DAPI (核染色、青) で染色した。サルモネラ感染により、マクロファージ依存的に、局所的な TLS 形成が誘導されていることがわかる。

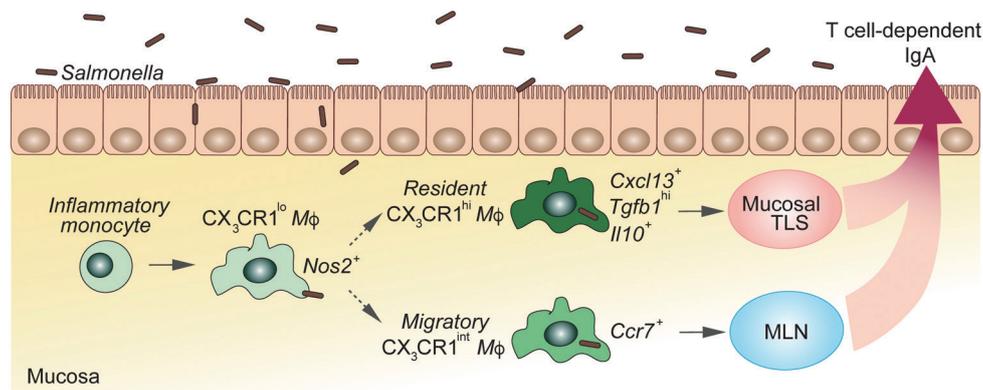


図2: 腸内炎症性マクロファージサブセットによって誘導されるサルモネラ特異的粘膜IgA 応答の空間モデル

炎症を起こした腸には、CX3CR1 発現が低レベル、中レベル、高レベルの3種類のマクロファージ(Mφ) サブセットが存在する。それは、殺菌機能に関係するNos2陽性CX3CR1^{lo}(低レベル、薄緑)、リンパ節移動性Ccr7陽性CX3CR1^{int}(中レベル、緑)、および粘膜常在性Cxcl13陽性CX3CR1^{hi}(高レベル、深緑、TGF-β1、IL-10も高レベルに発現)であり、単球(monocyte)からまずNos2陽性CX3CR1^{lo}が分化して、それからさらにCX3CR1^{int}とCX3CR1^{hi}に分化すると考えられた。感染性大腸炎では、CX3CR1^{int}マクロファージが移動してできる腸間膜リンパ節(MLN、青)と、CX3CR1^{hi}マクロファージによって形成される三次リンパ様構造(TLS、ピンク)を介して粘膜内に局所的にサルモネラ菌特異的IgA 応答を誘導する。

腸管単核食細胞の多様性と機能を理解し、腸炎の治療に生かす

マクロファージと樹状細胞を含む単核食細胞(MP)は、消化管の恒常性維持、腸管感染症からの保護、炎症性腸疾患(IBD)の病態形成に不可欠な、多くの動物種に共通する免疫細胞群から成ります。最近の研究で、ケモカイン受容体CX3CR1を発現するMPが免疫応答の形成に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。しかし、CX3CR1陽性MP自体の不均一性や、免疫応答の時間空間的メカニズム、さらに、腸管感染に反応してこれらの異なる炎症性MPサブセット間での役割分担が行われるかについては、大きな未知の部分が残されていました。

われわれの研究では、感染性サルモネラ大腸炎における炎症性MPの大部分をCX3CR1陽性マクロファージが占め、さらにCX3CR1発現量が、低、中、高レベルの3つのサブセットに分類され、これらの複数種のマクロファージによって誘導される免疫応答の分業体制、その時間空間的メカニズムを明らかにしました。まず、サルモネラ浸潤部位にCD4陽性T細胞およびB細胞がリクルートおよび活性化され、その後、三次リンパ様構造(TLS)形成(図1)および局所IgA 応答が起こります(図2)。そして、この応答を司る抗原提示細胞が、粘膜常在性のCX3CR1^{hi}マクロファージだったのです。

これらの知見は、サルモネラ菌に対する保護抗体開発やIBD治療への新たな一石を投じるものと思います。IBDに対する生物学的抗炎症療法のいくつかは、TNF、IL-12、IL-23、IL-1Rを中和したり、それらのシグナル伝達経路を遮断することでマクロファージの機能を制御することを標的としたものです。我々の研究では、これらの治療薬によって中和された分子の少なくとも一部が、3つのマクロファージサブセット間で異なる発現を示していることがわかっています。IBDの影響を受けた腸内マクロファージが不均一に機能していることがわかってきたのにもかかわらず、これらの単一分子を標的とした抗炎症療法が、腸内マクロファージの多様性、サブセット特異的機能、および粘膜IgA 応答に与える影響は未知数で、今後慎重に検討されるべきと思います。マクロファージの不均一性によって惹起される粘膜免疫応答が、組織解剖学的にどのように構成され機能しているかを研究するわれわれのアプローチは、サルモネラ感染を予防するための経口ワクチン開発だけでなく、IBD治療のためのより洗練された治療法を開発するための重要な礎となることと思います。(おすすめ: 筆頭著者Dr. Koscsóによるジャーナルクラブがこちらから見られます。

<https://jrnlclub.org/research-films/gut-cx3cr1-macrophages>

楽しみながら、走る、走る。腸の健康を目指して

Dr. Bogunovicより: 若手研究者にとって、科学はストレスフルな競争のように見えるかもしれませんが、科学的なキャリアをスポーツに例えてみるなら、それはマラソンであり、短距離走ではありません。あなたの創造性を育み、子供のような世界観と、新しいものを発見するときの驚きの感覚を保ちながら、長距離走を楽しんでください。Yukaより: ゲノミクスとバイオインフォマティクスを駆使し、Dr. Bogunovicとの共同研究により炎症性腸疾患(IBD)を予防・早期診断・治療できればと奔走しています。実際の長距離走は苦手ですが、研究ではしぶとさ前向きさが信条。IBDで苦しんだ家族がいるので本気です。



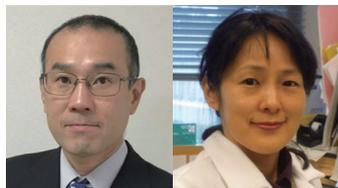
T, B細胞の分化において、転写因子E2AがRag遺伝子の細胞種特異的なエンハンサー活性を司る

The transcription factor E2A activates multiple enhancers that drive Rag expression in developing T and B cells

Kazuko Miyazaki¹ Hitomi Watanabe² Genki Yoshikawa³ Kenian Chen⁴ Reiko Hidaka¹ Yuki Aitani¹ Kai Osawa¹ Rie Takeda² Yotaro Ochi⁵ Shizue Tani-ichi⁶ Takuya Uehata⁷ Osamu Takeuchi⁷ Koichi Ikuta⁶ Seishi Ogawa^{5,8,9} Gen Kondoh² Yin C. Lin⁴ Hiroyuki Ogata³ Masaki Miyazaki¹

¹ Laboratory of Immunology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University
² Laboratory of Integrative Biological Sciences, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University
³ Institute for Chemical Research, Kyoto University
⁴ Baylor Institute for Immunology Research, Baylor Scott & White Research Institute
⁵ Department of Pathology and Tumor Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University
⁶ Laboratory of Immune Regulation, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University
⁷ Department of Medical Chemistry, Graduate School of Medicine, Kyoto University
⁸ Institute for the Advanced Study of Human Biology (WPI ASHBI), Graduate School of Medicine, Kyoto University
⁹ Department of Medicine, Center for Hematology and Regenerative Medicine, Karolinska Institute

全著者リスト: <https://immunology.sciencemag.org/content/5/51/eabb1455>



左から宮崎 正輝、宮崎 和子

宮崎 正輝 Masaki Miyazaki
京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生組織構築研究部門 准教授

宮崎 和子 Kazuko Miyazaki
京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生組織構築研究部門 研究員

Contact 宮崎 正輝 E-mail: mmiyazaki@infront.kyoto-u.ac.jp
所在地: 606-8507 京都市左京区聖護院川原町53
京都大学ウイルス・再生医科学研究所

Abstract

細胞種特異的な遺伝子発現は、細胞系列に特異的な転写因子と cis-regulatory element (CRE; エンハンサー) の相互作用によって誘導される。獲得免疫は、Rag1/Rag2 (Rag1/2) 分子による T 細胞受容体 (TCR) および免疫グロブリン (Ig) の遺伝子再構成によって特徴づけられる (抗原特異的な受容体の形成)。Rag1 および Rag2 は獲得免疫リンパ球系列 (T, B 細胞) でのみ発現するが、Rag1/2 遺伝子の発現がどのようにして細胞系列特異的に制御されているのかは明らかでない。今回われわれは、1つの T 細胞系列特異的なエンハンサー (*R-TEN*) および2つの B 細胞特異的なエンハンサー (*R1B* と *R2B*) を同定した。そして、*R-TEN* または *R1B* および *R2B* のいずれかを欠失したマウスを作製することで、これらの異なるエンハンサーが T 細胞および B 細胞の分化段階において細胞種特異的な Rag 遺伝子の発現誘導に必須であることを示した。これらのエンハンサー領域に共通していることは、転写因子 E2A が結合することであった。そこで、*R-TEN* において、E2A の結合配列 (E-box) の変異マウス (E2A の結合のみを障害) を作製し、その重要性を検討した。結果として、この部位への E2A の結合が3次元ゲノム構造の変動に必須であり、この構造変換が細胞種特異的な Rag 遺伝子の発現を誘発することを示した。今回、エンハンサー領域の解析結果から、様々な変異マウス系統を作製し、T 細胞および B 細胞の分化段階における Rag 遺伝子の発現が E2A 依存的なエンハンサー活性によって調節されることを示すことができた。このことは、獲得免疫の一番の特徴である Rag1/2 遺伝子が特異的な転写因子により誘導されること、そして細胞種特異的な遺伝子発現が、転写因子によるゲノム構造変換によりダイナミックに制御されていることを示す、非常に興味深い発見であった。

Figure and Note

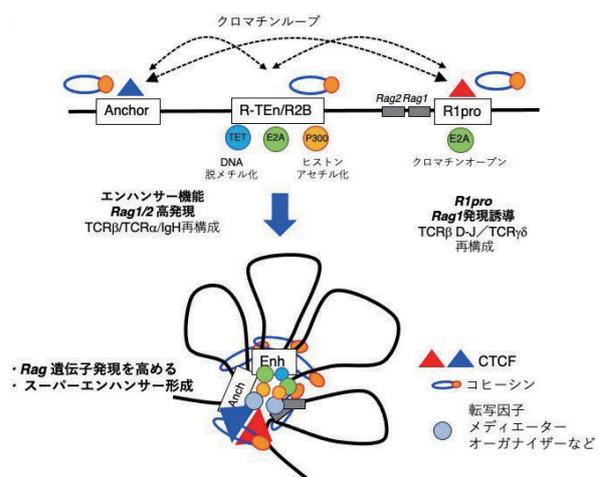


図1: 獲得免疫リンパ球における、転写因子E2AによるRag遺伝子座の3次元ゲノム構造変換と、獲得免疫特異的なスーパーエンハンサー形成のモデル
T, B細胞への系列決定に伴い、E2Aがエンハンサー領域に結合し、エンハンサーを活性化するとともに、Rag1プロモーター近傍にも結合し、プロモーター領域をオープンにする。エンハンサー活性化により3次元構造が変容することでスーパーエンハンサーを形成し、Rag1/2の高発現を誘導する。

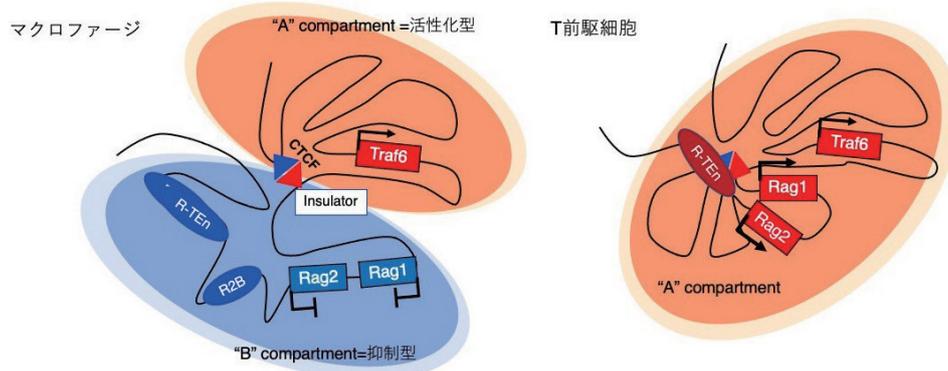


図2: 細胞種特異的なRag遺伝子座の3次元ゲノム構造がRag遺伝子の発現を制御している。3次元ゲノム構造によるマクロファージでのRag発現の抑制機構

マクロファージではTraf6遺伝子とRag1/2遺伝子の間にInsulator(絶縁体)が形成され、Rag1/2遺伝子がB compartment(抑制コンパートメント)に閉じ込められ、Rag1/2遺伝子が発現しないように制御されている。一方、T前駆細胞では、Rag遺伝子座がA compartmentに存在し、発現がONになっている。

E2AがRag遺伝子スーパーエンハンサー形成を誘導することで、獲得免疫を特徴づける

これまでの研究から、獲得免疫リンパ球と自然リンパ球の分化の分岐点において、転写因子E2Aが獲得免疫への分化を誘導し、同時に自然リンパ球への分化を抑制することを見出しました(Miyazaki, Immunity 2017)。獲得免疫と自然免疫の一番の違いは、T細胞受容体や抗体遺伝子における遺伝子再構成であり、これらにより抗原を特異的に認識する受容体を発現することです。そして、この遺伝子再構成はRag1/Rag2(Rag1/2)分子によってなされます。このことから、Rag1/2の発現を誘導することが獲得免疫の始まりを規定し、そのエンハンサー領域を制御する転写因子が、リンパ球に獲得免疫の特徴を付与しているといえます。この制御機構の解明は、獲得免疫の始まりがどう決定されるのか、そして細胞種特異的な遺伝子発現がどう制御されているのかという疑問に答えるものであり、生物学的にも非常に重要です。

転写因子E2Aの結合部位のChIP-seq解析の結果から、T、B細胞それぞれに特異的なRag1/2遺伝子のエンハンサー領域を同定しました。そして、これらの領域の欠損マウスを作製し解析したところ、T細胞、B細胞それぞれに特異的なRag1/2遺伝子発現の欠損を認め、その領域の生物学的意義を証明しました。またChIP-seq、ATAC-seq、HiCの統合解析を行い、この領域がスーパーエンハンサー構造を形成し、複雑な3次元(3D)ゲノム構造を作ることで特異的な遺伝子発現を誘導することを見出しました。そして、この領域の中心的な転写因子がE2Aであることを証明するために、その領域におけるE2Aの結合配列のみを変異させたマウスを作製しました。この変異マウスの解析結果から、細胞種特異的なエンハンサー領域へのE2Aの結合が、コヒーシオンによるクロマチンループ・3Dゲノム構造の変容を誘導し、Rag1/2の特異的な遺伝子発現に必須の働きを担うことを明らかにしました。

Rag1/2遺伝子は有顎脊椎動物で保存されていることがよく知られていますが、興味深いことに、今回発見したRag1/2遺伝子のエンハンサー領域は哺乳類、鳥類、爬虫類では保存されていましたが、魚類、両生類には存在しませんでした。このことから、動物の進化に伴い、水中から陸へと生活環境を変化させる過程において、新たなエンハンサー機能を獲得することでRag1/2遺伝子の発現量を変化させ、多様な抗原に対する免疫機能を手に入れた可能性が示唆され、動物の進化と免疫機能の多様性獲得を考えるうえでも多くのヒントを与えてくれました。

今回の発見から、転写因子がエンハンサーに結合することで、単にエンハンサーとプロモーター領域の相互作用を起こすだけではなく、遺伝子座全体の3Dゲノム構造を大きく変容させ、クロマチンコンパートメントの変換も起こすことを示しました。またこの制御機構は、細胞種特異的な遺伝子の発現制御の一端を示す重要な手がかりを与えてくれました。

そして、獲得免疫が進化的にどう変化し、その多様な免疫システムを構築してきたのか、エンハンサーの進化という新しい視点から考えることもできます。

今後は、エンハンサーの進化の視点から生物の多様性や進化について、その謎を紐解いていきたいと思っています。

生物学研究の楽しみ

これまでの研究から、生物は進化の過程で驚くほど洗練されたシステムを手に入れて、今、生き残っているのだ!と感心します。物理学が宇宙の起源を求めると同じように、生物の持つ不思議さ、多様性、適応性を感じ、その一端を少しでも解明したいと思っています。自分が理解できなかったことがわかった瞬間、点と点が繋がった瞬間の興奮を味わうために、実験結果を深く考え、次の発見に繋げていきたいと思っています。



IL-33 発現細胞種から 抗蠕虫免疫に対する影響が決定される

Cellular context of IL-33 expression dictates impact on anti-helminth immunity

Li-Yin Hung¹ Yukinori Tanaka² Karl Herbine¹ Christopher Pastore¹ Brenal Singh³ Annabel Ferguson¹ Nisha Vora¹
Bonnie Douglas¹ Kelly Zullo¹ Edward M. Behrens⁴ Tiffany Li Hui Tan⁵ Michael A. Kohanski⁶ Paul Bryce⁶ Cailu Lin⁷
Taku Kambayashi³ Danielle R. Reed⁷ Breann L. Brown⁸ Noam A. Cohen^{5,7,9} De'Broski R. Herbert¹

¹ Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania

² Department of Dental Anesthesiology and Pain Management, Tohoku University Hospital

³ Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania

⁴ Division of Rheumatology, Children's Hospital of Philadelphia

⁵ Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania

⁶ Immunology and Inflammation Therapeutic Area, Sanofi US

⁷ Monell Chemical Senses Center

⁸ Department of Biochemistry, Center for Structural Biology, Vanderbilt University

⁹ Michael J. Crescenz Veterans Affairs Medical Center Surgical Service

全著者リスト: <https://immunology.sciencemag.org/content/5/53/eabc6259>



田中 志典 Yukinori Tanaka
東北大学病院 歯科麻酔疼痛管理科 助教

Contact

E-mail: yukinori.tanaka.e6@tohoku.ac.jp

所在地: 980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

URL: <http://www.dent.tohoku.ac.jp/field/surgery/05/index.html>

Abstract

インターロイキン-33(IL-33)は多面的な作用を有するサイトカインで、2型炎症反応を引き起こすだけでなく、Foxp3⁺制御性T細胞(Treg)の増殖を介して免疫反応を抑制する。細胞から分泌されたIL-33が、この免疫抑制と炎症という二面的な役割をいかに果たすのかは、明らかでない。今回われわれは、IL-33活性の生物学的帰結が、その分泌細胞により決定されることを示した。上皮細胞から分泌されたIL-33は2型自然リンパ球(ILC2)由来の2型免疫反応および寄生虫排除を促進するが、われわれは、骨髄系抗原提示細胞に由来するIL-33が宿主を保護する炎症反応を抑制することを報告する。CD11c発現細胞特異的にIL-33を欠失させたところ、転写因子GATA3およびIL-33受容体ST2を発現する腸管Foxp3⁺Treg数が減少し、その結果IL-5およびIL-13の産生が亢進し、抗蠕虫免疫が増強された。われわれは、細胞内因性のIL-33がマウス樹状細胞において、細胞膜上でIL-33の細胞外への分泌を促進する導管の役割を果たすと考えられる、細胞膜細孔形成タンパク質であるパーフォリン-2の発現を促進することを示した。樹状細胞においてパーフォリン-2を欠失させたところ、ST2⁺Foxp3⁺Tregサブセットの増殖が抑制された。われわれは、パーフォリン-2が樹状細胞において細胞膜上で導管の役割を果たしてIL-33の細胞外分泌を促進し、定常状態および感染状態下で粘膜免疫調節に寄与する可能性があることを提唱する。

Figure and Note

Nippostrongylus brasiliensis 感染モデル

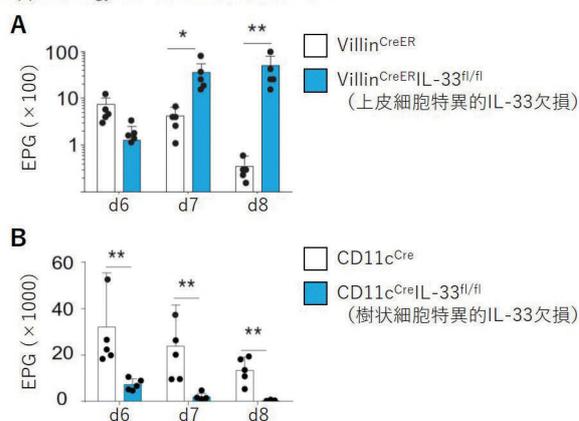


図1: IL-33供給源による抗蠕虫免疫の帰結の違い

マウスに蠕虫感染後、糞便中の虫卵数(EPG, eggs per gram)を計測。上皮細胞特異的IL-33欠損では蠕虫の排除が阻害され(A)、樹状細胞特異的IL-33欠損では蠕虫の排除が促進された(B)。

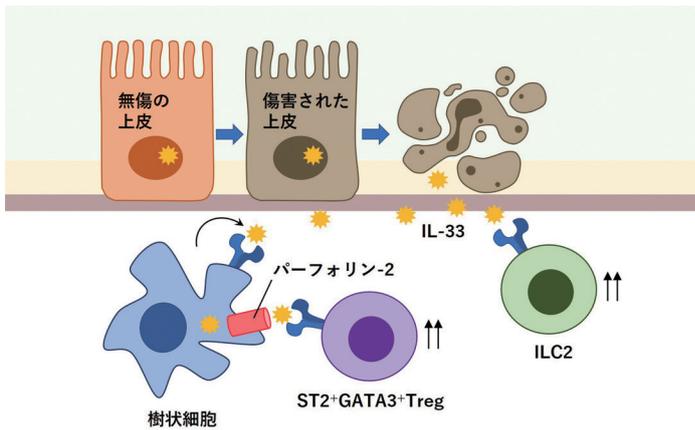


図2: IL-33とパーフォリン-2による免疫反応調節機構

上皮の傷害により放出されたIL-33はILC2を刺激し、抗蠕虫免疫を促進する。他方、樹状細胞はパーフォリン-2を介してIL-33を分泌しST2⁺GATA3⁺Tregを増殖させ、免疫反応を抑制する。

樹状細胞におけるパーフォリン-2を介したIL-33分泌機構の発見

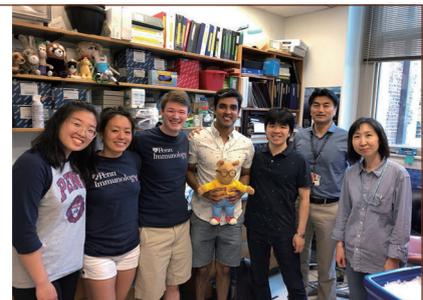
IL-33はIL-1ファミリーに属するサイトカインで、上皮細胞や内皮細胞の核内に恒常的に存在し、細胞傷害によって放出され炎症を誘導するアラーム(危険信号分子)として知られています。IL-33シグナルはIL-33受容体ST2を介して伝達され、ILC2によるIL-5、IL-13の産生を促すなど、主に2型免疫反応を誘導します。他方、IL-33はST2⁺Tregの増殖を誘導し、免疫反応の抑制にも関与します。これまで、IL-33がどのように免疫反応の促進と抑制を振り分けるかはわかっていませんでした。樹状細胞は様々なサイトカインや共刺激分子を産生し、T細胞応答を調節します。そこで、本研究では上皮細胞由来のIL-33と樹状細胞由来のIL-33の機能について比較検証しました。

抗蠕虫免疫においてはIL-33仲介性の2型免疫反応が重要です。上皮細胞特異的にIL-33を欠損させたマウス(Villin^{CreER}IL-33^{fl/fl})では、腸管においてILC2の反応が見られず、寄生虫の排除が適切に行われませんでした。他方、樹状細胞特異的にIL-33を欠損させたマウス(CD11c^{Cre}IL-33^{fl/fl})では、腸管のST2⁺GATA3⁺Treg数が減少し、IL-5、IL-13の産生が増加し、寄生虫の排除が促進されました。興味深いことに、ヒトおよびマウス抗原提示細胞においてIL-33は細胞内に局在していました。樹状細胞特異的IL-33欠損マウスやST2欠損マウスの解析から、樹状細胞はIL-33/ST2依存性に細胞膜上にパーフォリン-2を発現することがわかりました。パーフォリン-2は膜孔形成タンパク質であり、IL-33の細胞外分泌を行うための導管として機能する可能性が考えられました。実際、パーフォリン-2欠損マウスや阻害抗体を用いた解析から、樹状細胞がパーフォリン-2依存性にIL-33を分泌し、ST2⁺Tregの増殖を誘導することが示されました。

本研究により、IL-33がその供給源の違いにより抗蠕虫免疫において異なる機能を発揮するという、新たなメカニズムが提示されました。すなわち、上皮細胞由来のIL-33はILC2を刺激することで抗蠕虫免疫を促進し、樹状細胞由来のIL-33はST2⁺GATA3⁺Tregの増殖を誘導することで免疫反応を抑制します。IL-33を含め、IL-1ファミリーサイトカインの多くは分泌シグナル配列をもたず、細胞死以外でどのように細胞外分泌されるかは未解明でした。生きた樹状細胞がパーフォリン-2を介して活性のあるIL-33を分泌することを見出した点で、本研究は画期的です。最近、生きたマクロファージがガスダーミンDという別の膜孔形成タンパク質を介してIL-1βを分泌することが報告されました。今後、IL-1ファミリーサイトカインの分泌メカニズムについて研究が進むことが期待されます。

ペンシルバニア大学での研究留学

本研究はペンシルバニア大学De'Broski Herbert博士を中心として行われ、筆者は上林研の一員として本研究に携わりました。ペンシルバニア大学では免疫学研究が活発に行われており、充実した研究留学生活を送ることができました。上林研では免疫細胞機能を捉えるうえでシグナル経路に注目し、新しい治療標的の発見に力を入れています。帰国後も共同研究を続けており、自己免疫疾患やアレルギー性疾患に対する新規治療法の開発を目指しています。



このJapanese Scientists in *Science Immunology* 2020では、2020年の1年間にサイエンス・イムノロジー誌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、サイエンス・イムノロジー誌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、2021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 大伸社コミュニケーションデザイン
〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷 2 丁目 9-9
TEL: 03-3405-0603 FAX: 03-3405-0653
<https://www.daishinsha-cd.jp/>

発行日

2021 年 3 月

© 2021 American Association for the Advancement of Science (AAAS). All Rights Reserved.

不思議 可愛く 新登場!

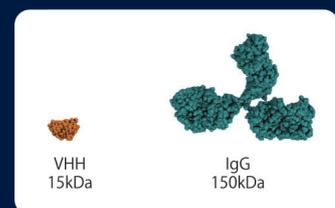
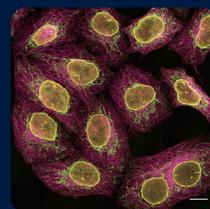
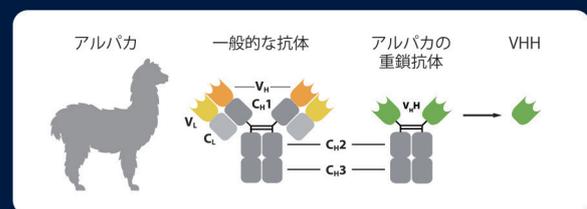
『アルパカ抗体（組換え VHH）』を
ChromoTek ブランドとして、
販売開始しました！



ラクダ科動物の抗体の中には、
軽鎖を伴わない構造を有する
重鎖抗体が存在します。

その可変領域（VHH）は
通常の抗体よりも分子量が小さく、
検出プローブとして
優れた機能性を提供します。

■ 小さくて、高性能！ラクダ科由来のユニークな抗体



抗体ガーあっタイガー ペプチドつくるどん!



抗体百科

Web版

■ 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。

■ 作りま章 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。



「コウタイガー」「ペプチドン」は、
コスモ・バイオのオリジナルキャラクターです。

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

コスモ・バイオの抗体百科に Go!

www.cosmobio.co.jp



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/>

抗体作製・ペプチド合成

コスモ・バイオの 受託サービス

エピトープデザイン

- コスモ・バイオにお任せデザイン
- コンサルティングデザイン
- エピトープマッピング **New**

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
- 抗リン酸化ポリクローナル抗体
- 異種動物免疫プラン

モノクローナル抗体作製

- 成果保証制
- Step by Step
- Ecobody 技術 ウサギモノクローナル抗体
短期間で高特異性モノクロ抗体をお届け！

ペプチド合成

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

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



コスモ・バイオ札幌事業部のラボで製造しています



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

TEL: (03)5632-9744

E-mail : peptide-ab@cosmobio.co.jp

URL : <https://www.cosmobio.co.jp/>