2022 Issue

Science Immunology

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2021

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

このJapanese Scientists in *Science Immunology* 2021では、2021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、2022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
〒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

2022年3月

© 2022 American Association for the Advancement of Science (AAAS). All Rights Reserved.

Science Immunology

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2021

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する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2021年に刊行され、本年の冊子は第2号にあたります。2021年に*Science Immunology*で発表された8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。

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。

2022年3月
編集チーム一同

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2021
サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者

Science Immunology 投稿について ……4

3月4日号 Research Article
インテグリンαvβ8を介した腫瘍特異的な制御性T細胞への分化誘導メカニズム ……6
A tumor-specific mechanism of T_{reg} enrichment mediated by the integrin αvβ8
Postdoctoral Scholar, Department of Pathology, University of California, San Francisco
（現 東京慈恵会医科大学 葛飾医療センター 呼吸器内科 助教） 小林 賢司
Professor, Department of Pathology, University of California, San Francisco Stephen L. Nishimura

6月15日号 Research Article
ヘテロ接合性 *OAS1* 機能獲得型変異は自己炎症性免疫不全を引き起こす ……8
Heterozygous *OAS1* gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency
東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野・小児科 助教
（現Visiting Fellow, Lymphocyte Nuclear Biology, National Institutes of Health） 岡野 翼
東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野・小児科 大学院生 井上 健斗
東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野・小児科 教授 森尾 友宏

8月20日号 Research Article
X連鎖性劣性遺伝TLR7欠損症は60歳以下における
致死的なCOVID-19感染例の約1％を占める …… 10
X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19
Postdoctoral Associate, St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases,
Rockefeller Branch, The Rockefeller University 浅野 孝基
Senior Research Associate, St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases,
Rockefeller Branch, The Rockefeller University
Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, INSERM U1163, Necker Hospital for Sick Children
University of Paris, Imagine Institute Bertrand Boisson

9月10日号 Research Article
ワクチン誘導性の肺TRM細胞は線維芽細胞のIL-17Rを介して
Klebsiella spp.に対する免疫を付与する …… 12
Vaccine-driven lung TRM cells provide immunity against *Klebsiella* via fibroblast IL-17R signaling
Postdoctoral Fellow, Departments of Pediatrics and Medicine,
Center for Translational Research in Infection and Inflammation,
Tulane University School of Medicine（現 長崎大学病院 呼吸器内科 助教） 岩永 直樹

9月14日号
Reports

非曝露口腔咽頭リンパ組織におけるSARS-CoV-2に対する
機能的特異性を有する常在性メモリー CD8$^+$ T細胞の同定 …… 14

Identification of resident memory CD8$^+$ T cells with functional specificity for
SARS-CoV-2 in unexposed oropharyngeal lymphoid tissue

Assistant Professor, Department of Medicine, Center for Infectious Medicine, Karolinska Institutet 関根 拓也

10月15日号
Research Article

CD300aの遮断は、浸潤骨髄球系細胞によるエフェロサイトーシスを亢進し、
脳梗塞後の神経障害を改善する …… 16

CD300a blockade enhances efferocytosis by infiltrating myeloid cells and ameliorates neuronal deficit after ischemic stroke

Assistant Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba 小田 ちぐさ

Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
Director, R&D Center for Innovative Drug Discovery, University of Tsukuba 渋谷 彰

11月12日号
Research Article

免疫原性の高いがん細胞は免疫逃避のためにWNT経路の活性化を必要とする …… 18

Highly immunogenic cancer cells require activation of the WNT pathway for immunological escape

国立がん研究センター 先端医療開発センター ユニット長 小山 正平

国立がん研究センター 研究所 / 先端医療開発センター 分野長
名古屋大学大学院 医学系研究科 教授 西川 博嘉

12月10日号
Research Article

効果的なCD4 T細胞のプライミングには、リンパ節への流入時に
T細胞のレパトアを遊走性のCD301b$^+$ cDC2細胞によって
スキャンすることが必要である …… 20

Effective CD4 T cell priming requires repertoire scanning by CD301b$^+$ migratory cDC2 cells upon lymph node entry

Postdoctoral Fellow, Center for Immunity and Inflammation, Department of Pathology,
Immunology and Laboratory Medicine, Rutgers New Jersey Medical School 辰巳 直也

Assistant Professor, Center for Immunity and Inflammation, Department of Pathology,
Immunology and Laboratory Medicine, Rutgers New Jersey Medical School 隈本 洋介

*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.science.org/content/page/science-journals-editorial-policies#general-policies

Research Standards（研究の基準）
https://www.science.org/content/page/science-journals-editorial-policies#research-standards

Publication Policies（出版ポリシー）
https://www.science.org/content/page/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、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.science.org/content/page/science-immunology-information-authors

Research Articles（初回投稿）：
https://www.science.org/content/page/sciimmunol-instructions-research-articles-initial-submission-new

Research Articles（査読後修正原稿）：
https://www.science.org/content/page/sciimmunol-instructions-revised-research-articles

Focus、Editorials、Perspectives：
https://www.science.org/content/page/sciimmunol-instructions-editorial-focus-perspective-commentary

Reviews：
https://www.science.org/content/page/sciimmunol-instructions-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物質移動合意書（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*の諮問委員会メンバーが適合性を評価します。編集者は同委員会の意見を考慮して詳細な査読を行う論文を選択します。査読対象に選ばれ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、1～2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。投稿先の変更に同意された場合、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: sciimmunoleditors@aaas.org

Science Immunology 3月4日号 Research Article
Science Immunology 04 Mar 2021: Vol. 6, Issue 57
DOI: 10.1126/sciimmunol.abf0558

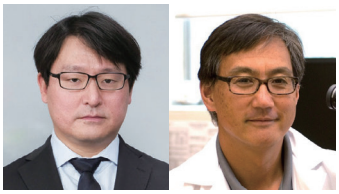
インテグリンαvβ8を介した腫瘍特異的な制御性T細胞への分化誘導メカニズム

A tumor-specific mechanism of T_{reg} enrichment mediated by the integrin αvβ8

Robert I. Seed[1*] Kenji Kobayashi[1*] Saburo Ito[1] Naoki Takasaka[1] Anthony Cormier[1] Jillian M. Jespersen[2] Jean Publicover[2] Suprita Trilok[2] Alexis J. Combes[1,3,4] Nayvin W. Chew[1,3,4] Jocelyne Chapman[5] Matthew F. Krummel[1,3] Jianlong Lou[6] James Marks[6] Yifan Cheng[7,8] Jody L. Baron[2,3] Stephen L. Nishimura[1,3]

[1] Department of Pathology, University of California, San Francisco
[2] Department of Medicine and Liver Center, University of California, San Francisco
[3] ImmunoX Initiative, University of California, San Francisco
[4] ImmunoX CoLabs, University of California, San Francisco
[5] Department of Gynecology and Oncology, University of California, San Francisco
[6] Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco
[7] Department of Biochemistry and Biophysics, University of California, San Francisco
[8] Howard Hughes Medical Institute, University of California, San Francisco
* These authors contributed equally to this work.

全著者リスト：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abf0558



左から小林 賢司、Stephen L. Nishimura

小林 賢司 *Kenji Kobayashi*
Postdoctoral Scholar, Department of Pathology, University of California, San Francisco
（現 東京慈恵会医科大学 葛飾医療センター 呼吸器内科 助教）

Stephen L. Nishimura
Professor, Department of Pathology, University of California, San Francisco

Contact

小林 賢司
E-mail：k-kobayashi@jikei.ac.jp
k.kpetshopboy@gmail.com
所在地：125-8506 東京都葛飾区青戸6-41-2
U R L：http://www.jikei.ac.jp/hospital/katsushika/

Stephen L. Nishimura
E-mail：stephen.nishimura@ucsf.edu
所在地：1001 Potrero Avenue, Room 211 Bldg 3 ZSFG San Francisco, CA 94110, USA
U R L：https://cancer.ucsf.edu/people/nishimura.stephen
https://pathology.ucsf.edu/about/faculty/stephen-nishimura-md

Abstract

腫瘍微小環境（TME）において、腫瘍免疫回避に関与している制御性T細胞（T_{reg}）は特定の腫瘍内に豊富に存在し、予後不良と相関すると報告されている。しかし、TME内でT_{reg}が増加する機序はいまだに解明されていない。われわれは、マウスおよびヒトの腫瘍においてインテグリンαvβ8を介してT_{reg}が増加するメカニズムを示した。腫瘍細胞膜上のαvβ8はT細胞表面に提示された潜在型形質転換増殖因子β（L-TGF-β）と結合し、in vitroでTGF-βの活性化と免疫抑制性T_{reg}の分化を引き起こした。In vivoでは、腫瘍細胞上のαvβ8の発現はT_{reg}の増加、免疫抑制遺伝子発現の増加、そして腫瘍増大の亢進と相関を示し、マウスの検討ではαvβ8の阻害またはTME内のT_{reg}を枯渇させるとこの腫瘍増大が抑制された。また構造学的解析と細胞レベルの検討から、腫瘍細胞上のαvβ8とT細胞上のL-TGF-βの間では幾何学的に制約された複合体が形成され、L-TGF-βが放出や拡散されることなく内在的に活性化されうることを示した。したがって、TGF-β阻害薬はこの複合体へのアクセスが制限されることが示唆された。これらの知見より、αvβ8を介した腫瘍特異的なT_{reg}への分化誘導の機序と、αvβ8が抗腫瘍薬として特異的な治療標的となりうる可能性が考えられた。

Figure and Note

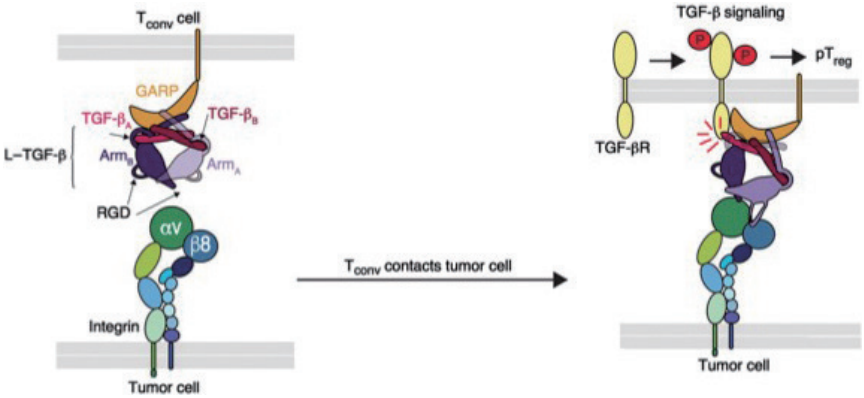


図1：αvβ8/L-TGF-β、L-TGF-β/GARP、TGF-β受容体2/TGF-β1の複合体形成によるαvβ8を介したTGF-β活性化モデル

構造学的知見から、αvβ8が別の細胞に発現したL-TGF-βと結合するだけで、効率的にL-TGF-βが活性化されうると考えられた（M. G. Campbell, A. Cormier, *et al*. *Cell* 180:490-501.e16, 2020）。細胞での検証では、αvβ8を発現する腫瘍細胞とL-TGF-βを発現するT細胞とがαvβ8/GARP-L-TGF-β/TGF-β受容体の複合体を形成し、局所的・内在的にTGF-βを活性化した。

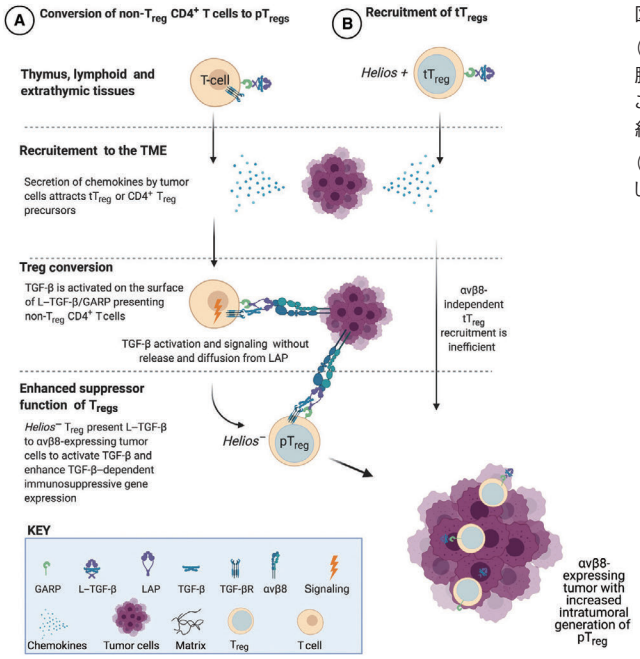


図2：αvβ8を発現した腫瘍でのT_{reg}の分化誘導と増加のメカニズム

(A) $CD4^+$ナイーブT細胞はGARPを介してL–TGF-βを発現しており、腫瘍細胞上のαvβ8と結合すると非胸腺由来の末梢性T_{reg}へと分化する。このT_{reg}への分化には放出や拡散されたTGF-βは関与しておらず、腫瘍細胞上のαvβ8と結合したT細胞だけがT_{reg}へと分化する。

(B) 胸腺由来のT_{reg}もTMEへ浸潤していると考えられるが、αvβ8を発現した腫瘍では明らかではなかった。

免疫療法の新たな治療標的の可能性 ～新規抗がん剤の開発を目指して～

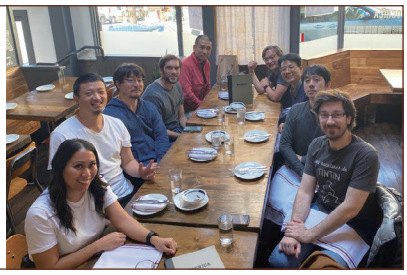
PD-1/PD-L1阻害薬を代表とする腫瘍免疫療法によって、様々な固形腫瘍に対して治療奏効率や予後が改善されました。しかし、治療不応群や免疫チェックポイント阻害剤に対する耐性化など、実臨床ではいまだに問題点が多いのも事実です。これらの患者群に対する新規治療薬として、既存の免疫療法とは異なるメカニズムの解明が急務です。制御性T細胞(T_{reg})は腫瘍免疫寛容に関与しており、腫瘍微小環境におけるT_{reg}の増加は予後不良因子と相関すると報告されています。しかしながら、このT_{reg}がどのようなメカニズムで分化誘導され増加しているかは十分に解明されていません。一方、transforming growth factor-β1(TGF-β1)は$CD4^+$ T細胞のT_{reg}への分化に関与するサイトカインであり、TGF-β1の前駆体であるlatent TGF-β1(L–TGF-β1)の活性化にはインテグリンが重要な役割を果たしています。インテグリンは細胞表面の原形質膜にあるタンパク質で、α鎖、β鎖のヘテロダイマー構造をもつ細胞接着分子の一群です。その中でインテグリンαvβ8はL–TGF-β1との結合親和性が高く、その活性化の中心的な役割を果たしています。当論文では、マウスやヒトの悪性腫瘍においてインテグリンαvβ8がT_{reg}への分化誘導にどのように関与しているのかを評価し、腫瘍免疫療法の新たな治療標的となりうる可能性を検証することが目的です。

まず、bulk RNAシーケンス解析によって、ヒトの悪性腫瘍では$CD4^+$ T細胞がL-TGF-β1の主な供給源であり、またαvβ8の主要な発現部位は腫瘍細胞であることを確認しました。In vitroの検討では、$CD4^+$ T細胞表面上に発現するL-TGF-β1が腫瘍細胞膜上のαvβ8と結合することでTGF-β1が活性化され、その結果、活性化$CD4^+$ T細胞のT_{reg}への分化誘導が認められました。マウスを用いたin vivoの検討では、腫瘍細胞のαvβ8の発現はT_{reg}の細胞数、免疫抑制に関連する遺伝子発現、そして腫瘍増大と有意に相関が認められました。同時に、αvβ8の発現による腫瘍増大は抗β8抗体の投与や、抗CD25抗体を投与してT_{reg}を枯渇させることによって改善が認められました。近年、われわれが報告した構造学的知見では、細胞上に発現したαvβ8が別の細胞表面に発現したL-TGF-β1と接触することで、細胞-細胞間でのみ局所的にL-TGF-β1が活性化されうる可能性を示しました(M.G. Campbell *et al.*, *Cell* 180:490-501.e16, 2020)。細胞を用いた検討では、L-TGF-β1の活性化とそれによるT_{reg}の分化には腫瘍細胞と活性化$CD4^+$ T細胞同士の接触が不可欠であり、活性化して放出、拡散したTGF-β1には依存しないことが示唆されました。また、腫瘍細胞上のαvβ8と活性化T細胞上のL-TGF-β1、TGF-β受容体との間で複合体が形成されるために、その構造的な制約からTGF-β1阻害剤やTGF-β受容体抗体よりも抗β8抗体が最も効率的にこの系を阻害しました。

以上の結果より、αvβ8を発現した腫瘍ではTGF-β1の活性化を介してT_{reg}が増加するメカニズムが考えられ、β8が腫瘍免疫療法の新たな治療標的となる可能性が考えられました。マウスcancer cell lineのマウス皮下移植モデルを用いたin vivoの検討では、われわれが開発している抗β8抗体とPD-1阻害薬との併用療法では、PD-1阻害薬単独と比較して抗腫瘍効果が増強することが確認されました(N. Takasaka *et al.*, *JCI Insight* 3, 2018)。このことからも、既存の免疫療法とは異なる機序で腫瘍免疫を活性化し抗腫瘍効果を示すことが考えられ、既存の免疫療法との併用や治療不応群に対する新規治療薬として大いに期待されると考えられました。また、構造学的解析から得られた情報をもとにβ8への結合力がより強い抗体へと改良し、今現在臨床応用への橋渡し研究の一貫として前臨床試験が進行中です。

Nishimura Labのご紹介
～αvβ8を中心としたインテグリンの可能性を探って～

Nishimura Labでは、細胞の増殖・分化・アポトーシスなどを制御する増殖因子であるTGF-βの前駆体(L-TGF-β)が、細胞接着分子であるインテグリンαvβ8やαvβ6などを介してどのように活性化されるかを研究しています。また、UCSFの生化学・生物物理学研究室と共同でCryo-EMを用いた構造学的解析を行っています。様々な国籍の研究者が集い、アットホームな雰囲気で日々研鑽を積んでいます。PIも日本人研究者の雇用には慣れており、臨床応用につながるインテグリン研究に興味のある方は是非ご一報ください。



Science Immunology 6月15日号 Research Article
Science Immunology 15 Jun 2021: Vol. 6, Issue 60
DOI:10.1126/sciimmunol.abf9564

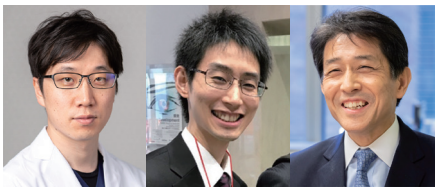
ヘテロ接合性 *OAS1* 機能獲得型変異は自己炎症性免疫不全を引き起こす

Heterozygous *OAS1* gain-of-function variants cause an autoinflammatory immunodeficiency

Thomas Magg[1] Tsubasa Okano[2] Lars M. Koenig[3] Daniel F. R. Boehmer[3] Samantha L. Schwartz[4,5] Kento Inoue[2] Jennifer Heimall[6] Francesco Licciardi[7] Julia Ley-Zaporozhan[8] Ronald M. Ferdman[9] Andrés Caballero-Oteyza[10] Esther N. Park[4] Brenda M. Calderon[4,5] Debayan Dey[4] Hirokazu Kanegane[2] Kazutoshi Cho[11] Davide Montin[7] Karl Reiter[1] Matthias Griese[1,12] Michael H. Albert[1] Meino Rohlfs[1] Paul Gray[13] Christoph Walz[14] Graeme L. Conn[4,5] Kathleen E. Sullivan[6] Christoph Klein[1,15,16] Tomohiro Morio[2] Fabian Hauck[1,15,16]

[1] Department of Pediatrics, Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität München
[2] Department of Pediatrics and Developmental Biology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)
[3] Division of Clinical Pharmacology, University Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität München
[4] Department of Biochemistry, Emory University School of Medicine
[5] Graduate Program in Biochemistry, Cell and Developmental Biology, Graduate Division of Biological and Biomedical Sciences, Emory University
[6] Department of Allergy Immunology, Children's Hospital of Philadelphia
[7] Department of Pediatric and Public Health Sciences, University of Torino, Regina Margherita Children's Hospital, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
[8] Department of Radiology, University Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität München
[9] Division of Clinical Immunology and Allergy, Children's Hospital Los Angeles
[10] Centre for Chronic Immunodeficiency (CCI) and Institute for Immunodeficiency (IFI), University Hospital Freiburg
[11] Maternity and Perinatal Care Center, Hokkaido University Hospital
[12] German Center for Lung Research (DZL)
[13] Department of Immunology and Infectious Disease, Sydney Children's Hospital
[14] Institute of Pathology, Faculty of Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität München
[15] German Centre for Infection Research (DZIF)
[16] Munich Centre for Rare Diseases (M-ZSE[LMU]), University Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität München

全著者リスト：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abf9564



左から岡野 翼、井上 健斗、森尾 友宏

岡野 翼 *Tsubasa Okano*
東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野・小児科 助教
（現Visiting Fellow, Lymphocyte Nuclear Biology, National Institutes of Health）

井上 健斗 *Kento Inoue*
東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野・小児科 大学院生

森尾 友宏 *Tomohiro Morio*
東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野・小児科 教授

Contact
岡野 翼 **E-mail**：tokano.ped@tmd.ac.jp
所在地：113-8519 東京都文京区湯島1-5-45
森尾 友宏 **E-mail**：tmorio.ped@tmd.ac.jp
所在地：113-8519 東京都文京区湯島1-5-45
U R L：https://www.tmd.ac.jp/med/ped/

Abstract

ヒト原発性免疫不全症・免疫異常症の解析により、分子病態を標的とした疾患特異的治療法の開発が進んでいる。オリゴアデニル酸合成酵素1（OAS1）は、I型インターフェロンによって誘導される細胞内二本鎖RNA（dsRNA）センサーであり、2'-5'-オリゴアデニル酸（2-5A）を生成し、リボヌクレアーゼL（RNase-L）を活性化し抗ウイルス自然免疫として機能する。われわれは、反復性発熱、皮膚炎、炎症性腸疾患、肺胞蛋白症、低ガンマグロブリン血症を特徴とする自己炎症性免疫不全症を発症した患者6例において、4つのde novoヘテロ接合性*OAS1*変異を同定した。分子病態の理解を目的として、遺伝学的・生化学的解析、分子動態シミュレーション、また患者および遺伝子編集iPS細胞由来マクロファージを用いた細胞機能解析を行った。OAS1変異タンパクは、I型インターフェロンによって誘導され、dsRNA非依存的な活性を示し（機能獲得型変異［gain-of-function、GOF］）、それによりRNase-Lを介したRNA切断、トランスクリプトームの変化、翻訳停止、そして単球、マクロファージ、B細胞の機能障害とアポトーシスを引き起こすことが明らかになった。RNase-L阻害剤であるクルクミンにより細胞表現型が軽減され、また患者においては同種造血細胞移植により疾患が治癒した。これらのデータは、ヒトOAS1が、インターフェロンに誘導される過剰炎症性単球、マクロファージ、B細胞の病態生理の調節因子であることを示唆している。

Figure and Note

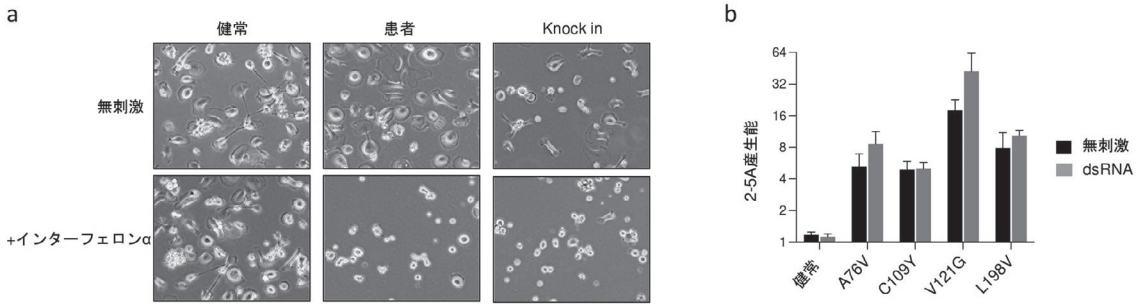


図1：*OAS1*-GOF機能解析
a：患者および変異knock in iPS細胞由来マクロファージでインターフェロンα刺激後に観察された細胞の小型化・接着性の低下。
b：OAS1-GOF（4変異）による無刺激での2-5A産生。

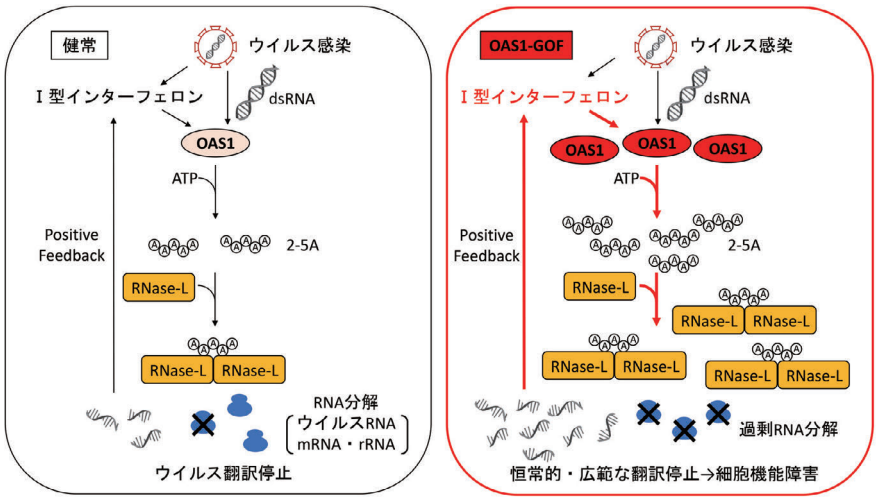


図2：*OAS1*-GOFの分子病態
OAS/RNase-L経路は健常（左）では主にウイルスの翻訳抑制に機能する。GOF（右）によってRNase-Lが恒常的に活性化し、無秩序なRNA分解、恒常的・広範な翻訳停止、細胞機能障害に至る。

OAS/RNase-L経路に備わる強力な抗ウイルス作用とその過剰症

ヒト原発性免疫不全症は、免疫に関与する遺伝子の変異による遺伝疾患で、多くは小児期に発症し、重篤な感染症や自己炎症・自己免疫疾患、アレルギー、腫瘍発生など、疾患により多彩な症状を呈します。東京医科歯科大学小児科では、全国から紹介された様々な原発性免疫不全症症例に対して病態解析を進め、また造血細胞移植など根治的治療を行っています。本研究の症例（論文中P5）もそのような症例の1人で、全エクソン解析から*OAS1*のヘテロ変異が明らかになりました。

本疾患は特徴的な症状を呈し、低免疫グロブリン血症、肺胞マクロファージの異常による肺胞蛋白症、自然免疫系の異常による自己炎症症状（発熱・皮疹・腸炎）を合併します。本邦で3家系5症例のみが報告され、全例が死亡している重篤な疾患です。*OAS1*変異の関与は明らかであるものの、OAS1は二本鎖RNAセンサーとしての役割しか知られておらず、遺伝子変異と患者表現型を結びつける分子病態は不明でした。

免疫異常症の多くでは、詳細な機能解析に十分な患者由来検体（細胞）を得るのが困難です。そこでわれわれは患者由来iPS細胞を樹立し、分化させて得られたマクロファージを用いて病態再現を試みました。本疾患の肺胞蛋白症は乳児期にウイルス感染を契機に発症する点が特徴です。無刺激の患者由来または*OAS1*変異knock in iPS細胞は正常にマクロファージに分化しました。一方、ウイルス感染を再現する系としてインターフェロンα刺激を加えたところ、細胞の小型化・貪食能の低下・細胞表面スカベンジャー受容体発現の低下など、肺胞蛋白症発症に関連する細胞機能異常がOAS1変異によって生じることが確認されました。さらにin vivoでの機能解析およびRNase-Lノックアウト実験により、患者で生じた4種類のミスセンスが機能獲得型変異（gain-of-function［GOF］）であり、恒常的に過活性化したRNase-LによってmRNA・rRNAを含む細胞内RNAが無秩序に分解されてしまい、広範な翻訳停止・細胞機能異常に至る分子病態が明らかになりました。

本研究の結果、病態の首座がB細胞と単球・マクロファージ系であることが明らかとなり、根治治療としての造血細胞移植の有効性が示されました。また、本研究の結果、RNase-L阻害作用を有するクルクミンによる治療の可能性が示唆され、実際にin vitro実験によって細胞機能異常の緩和作用が確認されました。これらは疾患特異的治療開発・患者予後改善につながる成果です。

さらには、*OAS1*-GOFの重篤な臨床像は、自然免疫系分子が有する強力な細胞傷害作用と、その適切な制御・抑制系の必要性を示しました。OAS1はCOVID-19においては、重症度と関与する（OAS1が制御に重要）との報告がありますが、適切な制御が重要と思われます。今後、核酸センサーの人為的な制御により、感染症や自己炎症など様々な疾患の制御に繋がることが期待されます。

精緻なヒト免疫研究の時代

単一遺伝子異常症の研究から、アミノ酸置換の部位によって、それが近傍であっても、まったく違う表現型を呈することもわかってきました。OAS1も数多くのアミノ酸置換につながるSNPをもつ分子の1つです。モデル動物／細胞を利用し、また1細胞解析や、組織上での遺伝子解析などで、ヒト疾患を精緻に解析し、それを治療に応用できる時代になりました。感染症もヒト免疫研究の力で制御する時代。この領域への参画を歓迎します！

Science Immunology 8月20日号 Research Article
Science Immunology 20 Aug 2021: Vol. 6, Issue 62
DOI: 10.1126/sciimmunol.abl4348

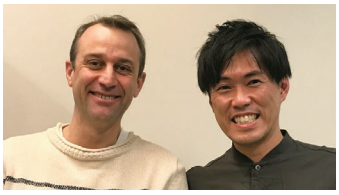
X連鎖性劣性遺伝TLR7欠損症は60歳以下における致死的なCOVID-19感染例の約1%を占める

X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19

Takaki Asano[1] Bertrand Boisson[1,2,3] Fanny Onodi[4] Daniela Matuozzo[2,3] Marcela Moncada-Velez[1] Majistor Raj Luxman Maglorius Renkilaraj[2,3] Peng Zhang[1] Laurent Meertens[4] Alexandre Bolze[5] Marie Materna[2,3] Sarantis Korniotis[6] Adrian Gervais[2,3] Estelle Talouarn[2,3] Benedetta Bigio[1] Yoann Seeleuthner[2,3] Kaya Bilguvar[7] Yu Zhang[8,9] Anna-Lena Neehus[2,3] Masato Ogishi[1] Simon J. Pelham[1] Tom Le Voyer[2,3] Jérémie Rosain[2,3] Quentin Philippot[2,3] Pere Soler-Palacín[10,11,12] Roger Colobran[12,13,14] Andrea Martin-Nalda[10,11,12] Jacques G. Rivière[10,11,12] Yacine Tandjaoui-Lambiotte[15,16] Khalil Chaïbi[17,18] Mohammad Shahrooei[19,20] et al.

[1] St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University
[2] Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, INSERM U1163, Necker Hospital for Sick Children
[3] University of Paris, Imagine Institute
[4] Laboratory of Genomes & Cell Biology of Disease, INSERM U944, CNRS UMR7212, University of Paris, Research Institute of Saint-Louis, Saint-Louis Hospital
[5] Helix
[6] University of Paris, INSERM U976
[7] Yale Center for Genome Analysis and Department of Genetics, Yale School of Medicine
[8] Laboratory of Clinical Immunology and Microbiology, Division of Intramural Research, NIAID, NIH
[9] NIAID Clinical Genomics Program, NIH, Laboratory of Clinical Immunology and Microbiology, Division of Intramural Research, NIAID, NIH
[10] Infection in Immunocompromised Pediatric Patients Research Group, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Vall d'Hebron University Hospital (HUVH), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus
[11] Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Vall d'Hebron University Hospital (HUVH), Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Autonomous University of Barcelona (UAB)
[12] Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center for Primary Immunodeficiencies
[13] Diagnostic Immunology Group, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Vall d'Hebron University Hospital (HUVH), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus
[14] Immunology Division, Genetics Department, Vall d'Hebron University Hospital (HUVH), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Autonomous University of Barcelona (UAB)
[15] AP-HP, Avicenne Hospital, Intensive Care Unit
[16] INSERM U1272 Hypoxia & Lung
[17] Anesthesiology and Critical Care Medicine Department, AP-HP, Avicenne Hospital
[18] Common and Rare Kidney Diseases, Sorbonne University, INSERM UMR-S 1155
[19] Specialized Immunology Laboratory of Dr. Shahrooei, Sina Medical Complex
[20] Department of Microbiology and Immunology, Clinical and Diagnostic Immunology, KU Leuven

全著者リスト：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abl4348



左からBertrand Boisson、浅野 孝基

浅野 孝基 *Takaki Asano*
Postdoctoral Associate, St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University

Bertrand Boisson
Senior Research Associate, St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University
Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, INSERM U1163, Necker Hospital for Sick Children
University of Paris, Imagine Institute

Contact

浅野 孝基
E-mail：tasano@rockefeller.edu
所在地：1230 York Avenue, Box 163, New York, NY 10065, USA

Bertrand Boisson
E-mail：bebo283@rockefeller.edu
所在地：1230 York Avenue, Box 163, New York, NY 10065, USA

Abstract

I型インターフェロン（IFN）免疫系における先天性の常染色体遺伝子異常と、これらのサイトカインに対する自己抗体産生は、重症COVID-19感染の原因の少なくとも10%を占める。今回われわれは、重症COVID-19肺炎を有する0.5～99歳（平均52.9歳）の男性患者1,202例のコホート解析から、7～71歳（平均36.7歳）の血縁関係のない男性16例に認められた極めてまれで生化学的に有害なX連鎖*TLR7*機能喪失型変異を報告した。一方で、無症候性または軽症感染を呈した1.3～102歳（平均38.7歳）の男性331例のコホートでは、同様の*TLR7*ヘミ接合性変異の保有者を認めなかった（$P=3.5\times10^{-5}$）。また、発端者の血縁者で同様の*TLR7*ヘミ接合性変異を有するSARS-CoV-2感染例（5例）の表現型は、無症候性または軽症感染（2例：5歳、38歳）、中等症I肺炎（1例：5歳）、中等症II肺炎（1例：27歳）、重症肺炎（1例：29歳）であった。重症度が中等症IIと診断されたCOVID-19肺炎を有する男性患者262例のコホート（平均51.0歳）では、2例の男児（7歳と12歳）が機能喪失型*TLR7*ヘミ接合性変異を有していた。一般集団の男性に報告されている全*TLR7*ヘミ接合性変異に対する機能解析を行なったところ、生化学的に有害な機能喪失型*TLR7*変異の累積アレル頻度は6.5×10^{-4}と推定された。重症COVID-19肺炎に罹患した患者細胞を用いた解析では、患者由来のB細胞株と骨髄細胞サブセットはTLR7刺激に応答せず、この表現型は野生型*TLR7*の導入によって回復することが示された。末梢血におけるI型IFNの主要産生細胞である形質細胞様樹状細胞（pDC）の解析では、患者pDCにおいてSARS-CoV-2感染によるI型IFN産生の障害を認めた。これらの結果から、今回われわれは、X連鎖性劣性遺伝TLR7欠損症は重症COVID-19肺炎における浸透率の高い遺伝的病因であり、60歳未満の男性患者の約1.8%に認めることを示した。同時に、今回の知見から、ヒトのTLR7とpDCは気道におけるSARS-CoV-2に対するI型IFNの防御免疫に不可欠であるといえる。

Figure and Note

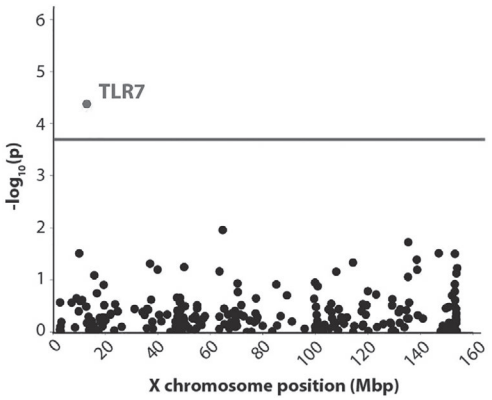


図1：マンハッタンプロット

X染色体上の190遺伝子とSARS-CoV-2重症化例の関係。統計学的に最も有意な関係を示す遺伝子として*TLR7*が検出された。

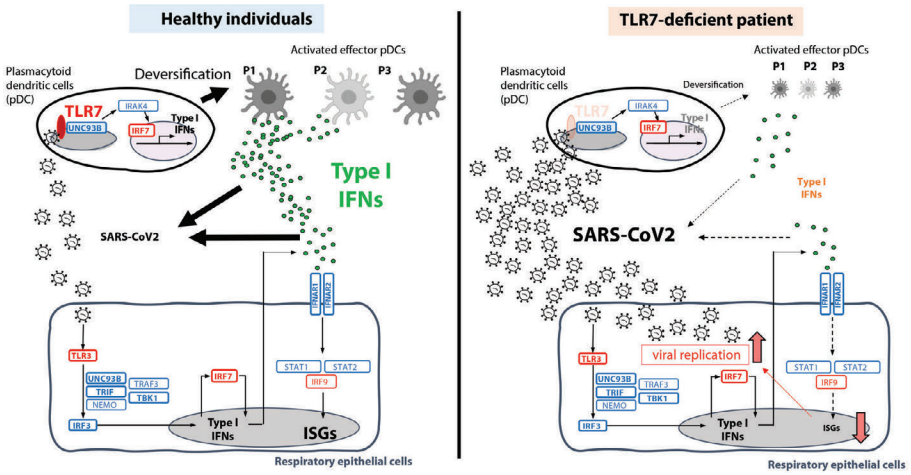


図2：SARS-CoV-2感染時の*TLR7*変異患者における病態模式図

*TLR7*変異患者は、I型IFNの主要産生細胞であるpDCの活性化障害によりI型IFNを十分に産生できず、SARS-CoV-2のウイルス抑制に問題を生じることが重症化に繋がると考えられる。

COVID-19感染におけるTLR7とpDCの重要性

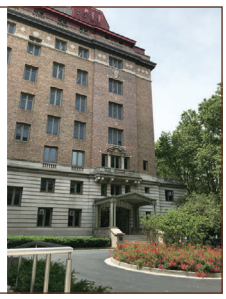
われわれの研究室は、COVID HUMAN GENETIC EFFORT（https://www.covidhge.com）（以下、CHGE）というCOVID研究に関する国際コンソーシアムを主催し、非常に大きなCOVID患者のNGSコホートをもとに様々な研究を進めています。COVID-19感染においてはその重症化に対する様々なリスクファクター（遺伝的背景、年齢、性別など）が報告されています。われわれの研究室では、その遺伝・免疫的背景として、重症COVID-19感染例の少なくとも10％が、I型インターフェロン（IFN）免疫系における先天性の常染色体遺伝子異常やこれらのサイトカインに対する自己抗体産生に起因することを2020年に報告しています。SARS-CoV-2感染防御におけるI型IFNの重要性と同時に、性別も重要な重症化因子となることはよく知られています。男性ではその重症化率は女性の1.5倍にのぼり、またそれは年齢に依存しないことが知られています。そこでわれわれはこの性別における重症化の差異にも何らかの遺伝的要因が関係しているのではないかと考え、重症COVID-19肺炎罹患男性はX染色体にその原因となりうるrare variantを持っているのではないかという仮説を立てて研究を進めました。

今回われわれは、人種に偏りのない、CHGEの患者コホートに基づき、重症COVID-19肺炎を有する0.5～99歳（平均52.9歳）の男性患者1,202例のコホートの解析から、7～71歳（平均36.7歳）の血縁関係のない若年男性16例において極めてまれで生化学的に有害なX連鎖*TLR7*機能喪失型変異を同定しました。16例中15例が60歳以下で、これはわれわれのコホートにおける60歳以下の男性患者の1.8％を占めていました。一方で、無症候性または軽症感染を呈した1.3～102歳（平均38.7歳）の男性331例のコホートでは、同様の*TLR7*ヘミ接合性変異の保有者を認めませんでした（$P=3.5\times10^{-5}$）。同様に、一般集団の男性に報告されている全*TLR7*ヘミ接合性変異（n=109）に対する機能解析を行いました。生化学的に有害（機能喪失）と推定される変異を24変異認め、機能喪失型*TLR7*変異の累積アレル頻度は6.5×10^{-4}と推定されました。これは一般集団男性において、1万人に6.5人は*TLR7*のリスクアレルを保有している可能性があることを示唆していました。次にわれわれは、*TLR7*変異患者由来のEBV不死化B細胞（B-EBV）を用いて、実際に*TLR7*変異が患者細胞の表現型の原因となることの証明を試みました。実際に、患者B-EBVではTLR7アゴニストに対する反応性が低下しているのに対し、患者B-EBVに野生型*TLR7*を導入した細胞ではTLR7アゴニストに対する反応性が回復していることを示し、*TLR7*変異と患者細胞の表現型との遺伝的因果関係を証明しました。

TLR7はpDCに高発現し、ssRNAウイルスを認識し、I型IFN経路を活性化していくうえで重要な役割を果たすことはよく知られています。同時に、pDCはヒトにおけるI型IFNの主要な産生細胞であることもよく知られています。そこでわれわれはpDCに着目し、*TLR7*変異患者末梢血由来のpDCを用い、TLR7アゴニスト刺激、SARS-CoV-2感染に対する反応性を調べました。患者pDCでは、TLR7アゴニスト刺激、SARS-CoV-2感染どちらにおいても、活性化pDCサブセットへの分化障害、それに引き続くI型IFN関連遺伝子の発現障害、I型IFN産生障害を認めました。このように、今回の研究から、X連鎖性劣性遺伝TLR7欠損症は60歳未満の男性の重症COVID-19肺炎における浸透率の高い遺伝的病因であることが示されたと同時に、ヒトのTLR7とpDCは気道におけるSARS-CoV-2に対するI型IFNの防御免疫に不可欠であるということも示されました。

St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases

留学先で師事しているJean-Laurent Casanova教授は小児科医という背景も持ち、米国Rockefeller大学とフランスのImagine Instituteにラボを持つHHMI研究者で、原発性免疫不全症の病態解明、責任遺伝子の同定をテーマに、普通は重篤化しないような感染症が重篤化するまれな症例を元に、その背後にあるヒトの先天的な免疫学的異常を研究しています。折からのCOVID-19のパンデミックに伴い、現在はCOVID-19重症化に寄与する免疫異常の解明を中心に取り組んでいます。ラボは国際色豊かで、日々刺激も多く非常にエキサイティングです。
（写真はRockefeller内で当ラボの入る建物です。）



Science Immunology 9月10日号 Research Article
Science Immunology 10 Sep 2021: Vol. 6, Issue 63
DOI: 10.1126/sciimmunol.abf1198

ワクチン誘導性の肺TRM細胞は線維芽細胞のIL-17Rを介して*Klebsiella* spp.に対する免疫を付与する

Vaccine-driven lung TRM cells provide immunity against *Klebsiella* via fibroblast IL-17R signaling

Naoki Iwanaga[1] Kong Chen[2] Haoran Yang[1] Shiping Lu[1] Joseph P. Hoffmann[1] Alanna Wanek[1] Janet E. McCombs[1] Kejing Song[1] Javier Rangel-Moreno[3] Elizabeth B. Norton[4] Jay K. Kolls[1]

[1] Departments of Pediatrics and Medicine, Center for Translational Research in Infection and Inflammation, Tulane University School of Medicine
[2] Department of Medicine, University of Pittsburgh
[3] Department of Medicine, University of Rochester
[4] Department of Microbiology and Immunology, Tulane University School of Medicine

全著者リスト：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abf1198

岩永 直樹 *Naoki Iwanaga*
Postdoctoral Fellow, Departments of Pediatrics and Medicine,
Center for Translational Research in Infection and Inflammation,
Tulane University School of Medicine（現 長崎大学病院 呼吸器内科 助教）

Contact
E-mail：niwanaga@nagasaki-u.ac.jp
所在地：852-8501 長崎市坂本1-7-1
U R L：https://www.med.nagasaki-u.ac.jp/intmed-2/

Abstract

肺組織常在性メモリー（TRM）細胞は、病原微生物に対して粘膜免疫のフロントラインで迅速に働くと考えられているが、粘膜ワクチンによってTRMを誘導する戦略はまだ実現されていない。本研究では、肺炎桿菌（*Klebsiella pneumoniae*）由来の外膜タンパク質（Omp）XとLTA1アジュバント（大腸菌由来エンテロトキシン誘導体のA1ドメイン）で構成されるワクチンを作製し、気管内投与した。このワクチンは、肺炎桿菌死菌の気管内投与と同様のmRNAの発現パターンを有するCD4$^+$ T細胞の肺への集族を促し、その多くはT_H1細胞あるいはT_H17細胞であり、TRM細胞に矛盾しない遺伝子の発現パターンを示していた。一方で抗体応答の増強も認め、細菌の全身への播種を抑制するために重要と考えられたが、肺局所の粘膜免疫においては必須ではなかった。さらにCD4$^+$ T細胞特異的にSTAT3を欠損させたマウス、IL-17RA/RCノックアウトマウス、気道上皮細胞あるいは線維芽細胞特異的にIL-17RA/RCをノックアウトさせたマウスの解析により、このワクチンによる粘膜免疫の惹起には、CD4$^+$ T細胞とそのSTAT3の発現、および線維芽細胞におけるIL-17Rシグナル伝達が不可欠であることが示唆された。OmpX＋LTA1で免疫したマウスに由来する肺組織常在性CD4$^+$ T細胞は、ナイーブマウスに経静脈的に移植された後、肺局所へ特異的に集族することにより、血清型の異なる肺炎桿菌だけでなく、広く腸内細菌科細菌の肺炎にも予防効果を示した。興味深いことに、ワクチンにより誘導されたT_H17細胞はin vitroで誘導されたT_H17細胞と比較して可塑性が低く、免疫抑制剤FK506の影響が少ないことが示唆され、移植患者などの免疫抑制の条件下においても多剤耐性菌への感染防御効果を有することが明らかになった。このワクチンにより誘導された肺TRM細胞は、肺炎桿菌を含む腸内細菌科細菌による肺炎に広く効果を有するため、薬剤耐性菌による肺炎に有望な治療戦略になりうることを提唱する。

Figure and Note

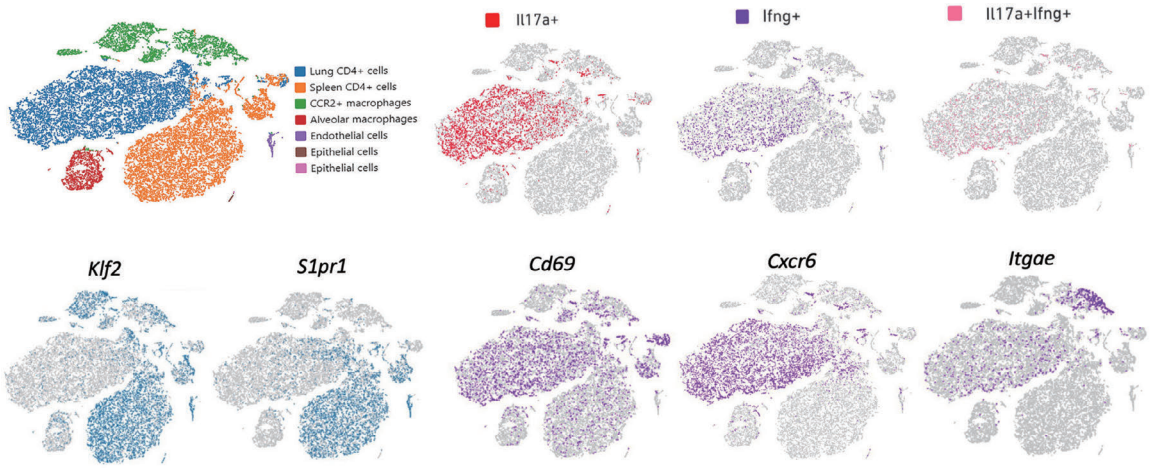


図1：OmpXワクチンにより誘導された肺組織常在性メモリー（TRM）CD4$^+$ T細胞
OmpX投与後の肺CD4$^+$ T細胞は*Il17a*および*Ifng*を強く発現し、*Cd69*、*Cxcr6*、*Itgae*のupregulationと*Klf2*、*S1pr1*のdownregulationからTRMが示唆された。

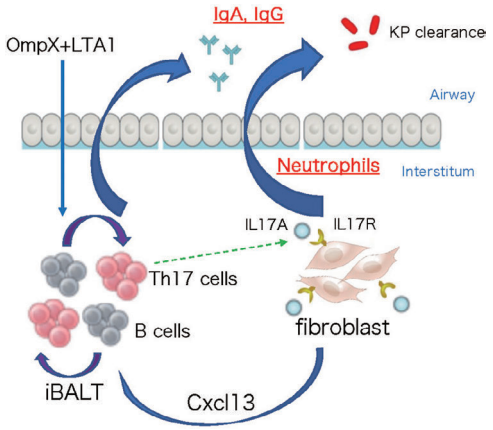


図2：OmpXワクチンの作用機序

OmpXワクチンはCD4⁺ TRM細胞で形成されるiBALTを誘導し、抗体産生とともにT_H17細胞による線維芽細胞のIL-17Rシグナリングを介して、好中球の誘導により迅速な抗微生物効果を発揮する。

肺組織常在性リンパ球に着目した薬剤耐性菌感染症の予防・治療的探索

私たちはこれまでの研究で、*Klebsiella pneumoniae*の死菌を経気道的に投与することで、抗体産生や血清型に依存しない感染防御効果を報告してきました。一方で近年、その効果が組織常在性リンパ球（T_H17 cells）によることが明らかにされ、比較的長期間にわたり感染予防効果が維持されることが報告されています。

肺炎球菌ワクチンを例に挙げると、現行のワクチンは血清型に依存した効果のため、ターゲットではない血清型の感染症が増加する現象が問題となっています。こうした背景から、*Klebsiella pneumoniae*の構成成分で、比較的広く細菌間で保有されているエピトープをターゲットにできれば、血清型に依らない、菌種を超えた予防・治療効果が期待されうると仮定し、当研究に取り組みました。

本研究により、*Klebsiella pneumoniae*の死菌の構成成分の中で、外膜プロテインであるOmpXにエピトープが存在すること、これをLTA1アジュバントと投与することで効率よく肺TRM細胞が誘導されることが明らかになりました。またその作用メカニズムについて、本研究により、肺TRM細胞（T_H17 cells）の産生するIL-17Aが線維芽細胞のIL-17Rを介して肺内にiBALTを形成し、液性免疫と細胞性免疫をバランスよく賦活化することで、強力な感染予防効果が長期にわたり維持されることが示されました。特筆すべきは、外膜プロテインはグラム陰性桿菌で広く保有されているため、本ワクチンが*Klebsiella pneumoniae*だけでなく、系統発生的に近い菌種である腸内細菌科細菌の薬剤耐性菌に対しても予防効果を示し、ナイーブマウスへの移植後においても治療効果を示したことにあります。また免疫抑制剤FK506の影響が少ない可能性が示唆され、FK506を投与するようなハイリスク集団においても、本ワクチンが治療効果を示す可能性が高いことが示唆されました。

今後の研究でターゲットをペプチドレベルまで絞り込むことで、mRNAワクチンやウイルスベクターを用いた投与法など、新規治療法への応用も期待されます。実用化にあたっては、より大型の動物を用いて、毒性の確認のためのpreclinical studyが必要と思われます。

ジャズの街ニューオーリンズでの留学生活

本研究はチュレーン大学のKolls博士を中心に行われ、筆者がそのほとんどの実験に携わりました。チュレーン大学では北米でも数少ない霊長類研究所を備え、本実験もサルへの応用が検討されています。ジャズが溢れる街を楽しみながら研究に没頭できる環境が整っていました。研究留学に興味があるけど逡巡している若い先生には、是非チャレンジしていただきたいと思います。

Science Immunology 14 Sep 2021: Vol. 6, Issue 64
DOI: 10.1126/sciimmunol.abk0894

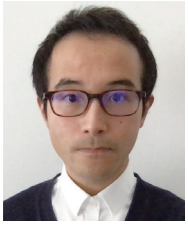
非曝露口腔咽頭リンパ組織における SARS-CoV-2に対する機能的特異性を有する常在性メモリー CD8$^+$ T細胞の同定

Identification of resident memory CD8$^+$ T cells with functional specificity for SARS-CoV-2 in unexposed oropharyngeal lymphoid tissue

Julia Niessl[1] Takuya Sekine[1] Joshua Lange[1] Viktoria Konya[1] Marianne Forkel[1] Jovana Maric[1] Anna Rao[1] Luca Mazzurana[1] Efthymia Kokkinou[1] Whitney Weigel[1] Sian Llewellyn-Lacey[2] Emma B. Hodcroft[3,4] Annika C. Karlsson[5] Johan Fehrm[6,7] Joar Sundman[6,7] David A. Price[2,8] Jenny Mjösberg[1] Danielle Friberg[9] Marcus Buggert[1]

[1] Department of Medicine, Center for Infectious Medicine, Karolinska Institutet
[2] Division of Infection and Immunity, Cardiff University School of Medicine, University Hospital of Wales
[3] Biozentrum, University of Basel
[4] ISPM, University of Bern
[5] Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet
[6] Department of Otorhinolaryngology, Karolinska University Hospital
[7] Department of Clinical Science, Intervention and Technology (CLINTEC), Karolinska Institutet
[8] Systems Immunity Research Institute, Cardiff University School of Medicine, University Hospital of Wales
[9] Department of Surgical Sciences, Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Uppsala University

全著者リスト：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abk0894



関根 拓也 *Takuya Sekine*
Assistant Professor, Department of Medicine, Center for Infectious Medicine, Karolinska Institutet

Contact
E-mail：takuya.sekine@ki.se
所在地：Alfred Nobels Allé 8, Floor 7, SE-141 52, Huddinge, Sweden
U R L：https://ki.se/en/medh/marcus-buggert-group-t-cell-immunity-to-viral-infections-and-cancer

Abstract

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）を認識する交差反応性CD4$^+$ T細胞は、非曝露者の末梢血中で、SARS-CoV-2反応性CD8$^+$ T細胞より多く検出される。しかし、多数のメモリー CD8$^+$ T細胞が組織に存在し、局所的なSARS-CoV-2特異的免疫応答を有している可能性がある。この考えを検証するために、われわれは、COVID-19（新型コロナウイルス感染症）が発生する前に小児と成人から採取された、扁桃（上気道の主要なリンパ組織部位）およびマッチさせた末梢血検体において、ウイルス特異的T細胞の包括的な機能・表現型解析を行った。SARS-CoV-2特異的メモリー CD4$^+$ T細胞は、非曝露者の扁桃と末梢血において同程度の頻度で検出されたのに対し、機能的なSARS-CoV-2特異的メモリー CD8$^+$ T細胞は、ほぼ扁桃のみで検出可能であった。扁桃のSARS-CoV-2特異的メモリー CD8$^+$ T細胞は、濾胞ホーミングと組織常在性メモリー表現型を示し、これは扁桃のエプスタイン・バーウイルス（EBV）特異的メモリー CD8$^+$ T細胞と類似していたが、他のウイルス特異的メモリー CD8$^+$ T細胞応答よりも機能的に弱かった。非曝露者にすでに存在する組織常在性メモリー CD8$^+$ T細胞が、SARS-CoV-2に対する迅速なセンチネル免疫応答を可能にするのではないかと考えられる。

Figure and Note

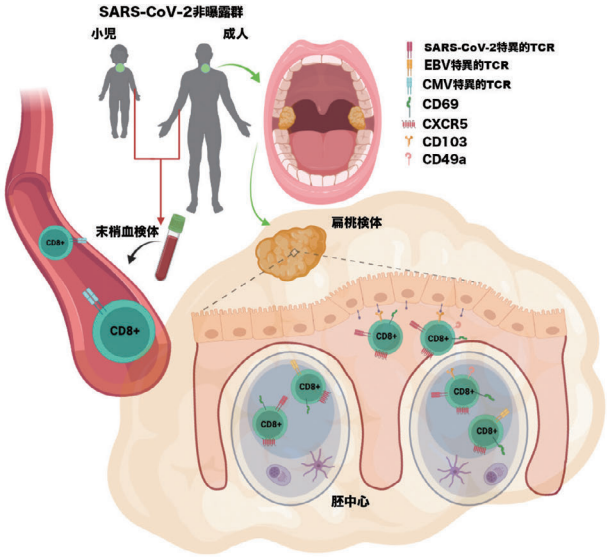


図1：SARS-CoV-2特異的メモリー CD8$^+$ T細胞は扁桃組織内に局在する

SARS-CoV-2特異的メモリー CD8$^+$ T細胞は末梢血内ではほとんど検出されず、その多くが扁桃内に分布している。細胞表面にCD69、CD103、CD49a、を発現し、組織内の免疫抑制機能に特化した組織常在性特性を持ち合わせている。さらに濾胞への局在を誘発するケモカイン受容体CXCR5も発現しており、これはEBV特異的メモリー CD8$^+$ T細胞と類似していた。

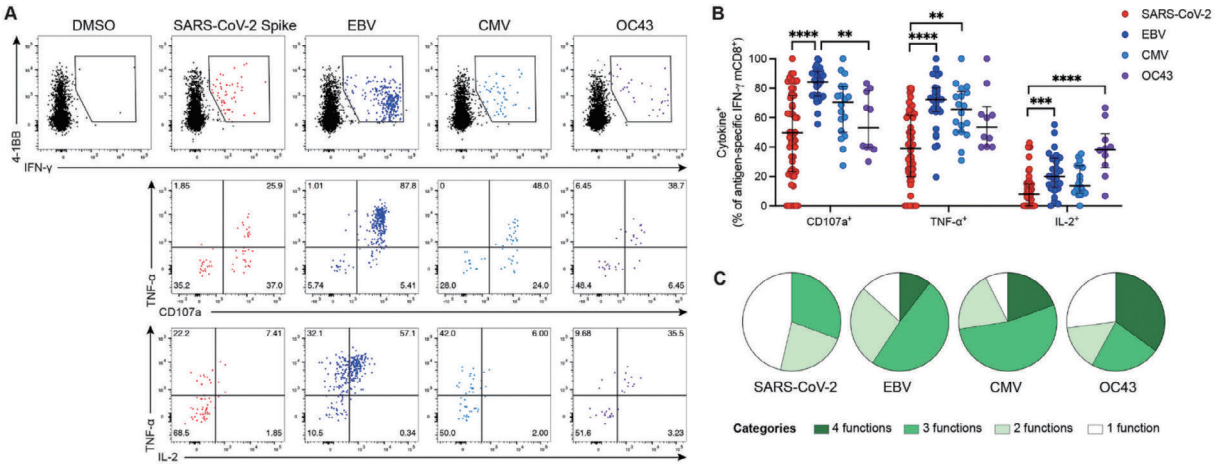


図2：扁桃組織内のSARS-CoV-2交差反応性T細胞は多機能性を持つ

(A)フローサイトメトリーを用いた機能解析の結果、扁桃内で検出されたSARS-CoV-2交差反応性CD8$^+$ T細胞はIFNγの産生に加え脱顆粒マーカーCD107aの発現、TNFαとIL-2の放出といった多機能性を持ち合わせる。(B)SARS-CoV-2交差反応性CD8$^+$ T細胞反応は他のウイルス特異的メモリー CD8$^+$ T細胞応答よりも機能的に弱かったものの、(C)その半数は機能パラメータを2つ以上有する多機能性を示した。

上気道最前線で待機する防衛部隊 扁桃常在性記憶CD8$^+$ T細胞の可能性

細胞傷害性CD8$^+$ T細胞は細菌・ウイルスに感染した細胞やがん細胞を直接認識して排除し、免疫記憶機構において中心的な役割を果たす免疫細胞です。Buggert研究室では重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)に特異性を持つ細胞傷害性CD8$^+$ T細胞がSARS-CoV-2感染症患者の末梢血内で回復期にも一定期間存続していることを報告しました。これらの細胞傷害性CD8$^+$ T細胞の存在はSARS-CoV-2に対する重要な生体防御機構であることが示唆されました。このとき興味深いことに、感染経験のない一般集団の約3分の1にもSARS-CoV-2特異的T細胞反応が見られました。こういった感染経緯がないにもかかわらず特異的反応を示す特性は交差反応性と呼ばれ、これまでの研究ではCD8$^+$ T細胞よりもCD4$^+$ T細胞に多く見られる傾向であると考えられていました。T細胞には循環器系を常に監視する血液循環型記憶サブセットの他に各臓器・組織およびその局所リンパ節を司る組織常在性記憶T細胞(TRM)が存在します。人体全域を巡察する血液循環型記憶T細胞に対しこの常在性記憶T細胞はすでに局所に待機しているため、再感染時などのウイルスの侵入に対して迅速な対応ができることが知られています。しかし従来のヒトT細胞の研究には主に末梢血が用いられてきたため、組織や近郊のリンパ節、および感染組織に局在するT細胞の実際の特徴や性質の多くは不明のままとされています。上記に述べたSARS-CoV-2交差反応性T細胞はそもそも組織内でも検出されるのか? もし局在しているのならその頻度、機能、組織内の区画化はどのようなものなのかが議論となっていました。

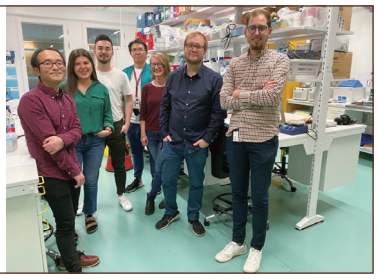
Buggert研究室のJulia Niessl博士を中心として行われた当研究ではこれらの難題を解明するため、上気道感染の免疫監視に携わるとされている上気道最頂部に位置する主要なリンパ組織部位、扁桃に着目しました。ペアの末梢血内のT細胞とともに詳細に解析することでSARS-CoV-2特異的T細胞を含む様々なウイルス特異的T細胞の分布と組織内の区画化の解明を試みました。さらにこれらの検体はSARS-CoV-2発生以前に採取されたため、検出されたSARS-CoV-2特異的T細胞反応はすべてSARS-CoV-2交差反応性T細胞としてみなすことができました。その結果、SARS-CoV-2交差反応性CD4$^+$ T細胞は末梢血と扁桃内で同等の頻度で検出されたのに対し、SARS-CoV-2交差反応性CD8$^+$ T細胞はほぼ扁桃内のみに観察されました。これらの扁桃内に局在していた交差反応性CD8$^+$ T細胞にはCD103、CD69、CD49aなどの組織常在性マーカーに加え、濾胞への遊走を促進するケモカイン受容体CXCR5の発現が確認されました。さらにSARS-CoV-2ペプチドプール刺激による機能解析を行ったところ、扁桃内の交差反応性CD8$^+$ T細胞からは脱顆粒マーカー CD107aの発現やサイトカイン(IFNγ、TNFα、IL-2)の分泌といったT細胞応答誘導が見出され、多彩な機能を兼ね備えているということが示されました。

これらの結果からSARS-CoV-2交差反応性CD8$^+$ T細胞は上気道生体防御の最前線に位置し、呼吸器感染防御免疫および重症化回避に重要な役割を担っていることが考えられます。

現在では多種類のワクチン療法が確立され明確な効果が示されつつあります。しかし末梢血中のT細胞免疫応答の誘導は確認されているものの、これらのワクチンが上気道や肺、扁桃などの組織内にSARS-CoV-2特異的常在性記憶T細胞を確立および分化誘導できるかはいまだ不明のままです。変異株が次々と出現している今、ワクチン接種後の局所SARS-CoV-2特異的T細胞の機序や分布の解明が不可欠だと思われます。今回の成果を応用し、SARS-CoV-2特異的T細胞の組織固有の区画化を明らかにできればより効率のよい、持続性のある長期免疫確立を目的としたワクチン開発や改良への応用に期待できます。

Marcus Buggert 研究室紹介

カロリンスカ大学Buggert研究室では、グループリーダー Marcus Buggert准教授の指揮のもと、ウイルスならびに腫瘍特異的CD8$^+$ T細胞を中心とした画期的なヒト免疫学研究を行なっています。細胞免疫機構の一環を司る殺傷性CD8$^+$ T細胞はウイルス感染ならびに腫瘍免疫において重要な構成要素であることが知られています。しかし従来のヒトT細胞研究は主に末梢血検体を用いて行われているため、現在までの血液循環型T細胞から得られた知見では病変部位や感染組織局所における特異的T細胞の機能特性は明確に反映されないのではないかと危惧されています。このため、ウイルスやがんに特異性を持つCD8$^+$ T細胞の詳細な分布と機能はほとんど不明のままです。われわれは動物モデルではなく、健常臓器提供者から得られたリンパ組織および非リンパ系組織の免疫細胞を分析し、組織内で起こっている様々なウイルス・がん免疫応答の解明を目指しています。ヒト病態理解のためにこの国際的なチームとともに日々挑戦し続けています。



Science Immunology 10月15日号 Research Article
Science Immunology 15 Oct 2021: Vol. 6, Issue 64
DOI: 10.1126/sciimmunol.abe7915

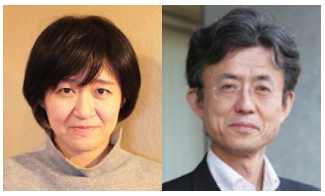
CD300aの遮断は、浸潤骨髄球系細胞による エフェロサイトーシスを亢進し、脳梗塞後の神経障害を改善する

CD300a blockade enhances efferocytosis by infiltrating myeloid cells and ameliorates neuronal deficit after ischemic stroke

Chigusa Nakahashi-Oda[1,2] Satoshi Fujiyama[1,3] Yuta Nakazawa[1,3] Kazumasa Kanemaru[1,2] Yaqiu Wang[1,4] Wenxin Lyu[1,4] Takashi Shichita[5] Jiro Kitaura[6] Fumie Abe[1,7] Akira Shibuya[1,2,8]

[1] Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
[2] R&D Center for Innovative Drug Discovery, University of Tsukuba
[3] Doctoral Program of Biomedical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba
[4] PhD Program in Human Biology, School of Integrative and Global Majors, University of Tsukuba
[5] Stroke Renaissance Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
[6] The Atopy (Allergy) Research Center, Juntendo University Graduate School of Medicine
[7] TNAX Biopharma Corporation
[8] Life Science Center for Survival Dynamics, Tsukuba Advanced Research Alliance (TARA), University of Tsukuba

全著者リスト：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abe7915



左から小田 ちぐさ、渋谷 彰

小田 ちぐさ *Chigusa Nakahashi-Oda*
Assistant Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

渋谷 彰 *Akira Shibuya*
Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
Director, R&D Center for Innovative Drug Discovery, University of Tsukuba

Contact

小田 ちぐさ **E-mail**：chigusano@md.tsukuba.ac.jp
所在地：305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
U R L：http://immuno-tsukuba.com/index.html

渋谷 彰 **E-mail**：ashibuya@md.tsukuba.ac.jp
所在地：305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
U R L：http://immuno-tsukuba.com/index.html

Abstract

免疫応答は、脳梗塞の発症時および発症後の組織の損傷と修復に寄与する。しかし、時空間的な免疫応答の分子機構はまだ完全には解明されていない。今回われわれは、Ly6C^{hi}単球などの骨髄球系細胞で高度に発現しているホスファチジルセリン受容体CD300aを欠損したマウスにおいて、中大脳動脈閉塞（MCAO）後の神経障害が改善することを明らかにした。CD300aは、CD300b-DAP12を介するシグナル伝達を阻害し、死細胞に対する貪食、エフェロサイトーシスを抑制した。CD300aの欠損により、MCAOの1時間後という早期に脳に浸潤する骨髄球系細胞によるエフェロサイトーシスが亢進し、死細胞からの損傷関連分子パターンの放出が減少し、その結果としてペナンブラ領域の炎症が軽度になった。抗CD300a中和抗体の投与により、MCAO後の神経障害が改善した。これらの知見により、脳梗塞病態の超急性期におけるエフェロサイトーシスの重要な役割が明らかになり、CD300aがその治療の標的となることが明らかになった。

Figure and Note

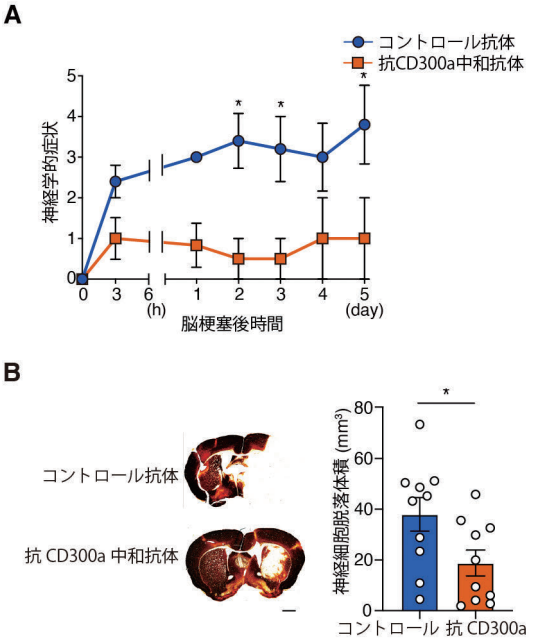


図1：CD300aを阻害すると脳梗塞後の神経障害が軽減する

脳梗塞モデルマウスを作製し、コントロール抗体または抗CD300a中和抗体を投与した。コントロール群と比較して、抗CD300a抗体群では、（A）神経障害が軽減し、（B）神経細胞が多く残存していた。

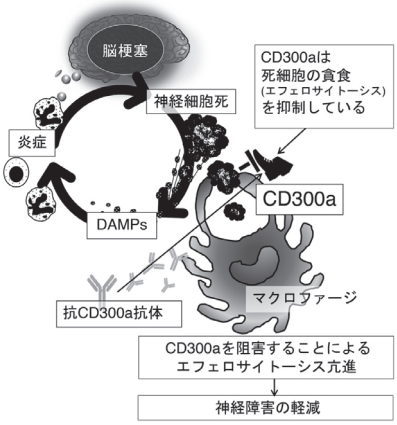


図2：エフェロサイトーシスの促進により脳梗塞後の神経障害が改善する

脳梗塞によって生じた死細胞は、DAMPsの放出による炎症でさらなる神経細胞死を誘導し、神経障害を増悪させるが、CD300aを阻害すればエフェロサイトーシスが亢進し、神経障害が軽減する。

脳梗塞に対する免疫学的アプローチ
～ 死細胞を食べて神経障害を阻止する ～

我が国の脳梗塞による死亡は毎年6万人を超えています（厚労省平成29年度「人口動態統計の概況」）。また、生存者であっても、後遺症である神経障害による寝たきりなどの身体的、精神的、社会的な質（QOL）の低下は著しく、脳梗塞に対する革新的な予防、治療法の開発が求められています。

脳梗塞においては、神経細胞などの脳細胞が死滅し、麻痺などを含む様々な神経症状を発症します。また、生じた死細胞は、種々の損傷関連分子パターン（DAMPs）と呼ばれる物質を放出することによって、その周囲に無菌性炎症を引き起こし、これが神経細胞死を拡大し、生命の危険や、さらに重篤な神経障害を引き起こします。この死細胞を早期に除去することができれば、脳梗塞による死亡や神経障害を最小限に食い止めることができると考えられますが、早期死細胞除去の重要性やメカニズムについては明らかになっていませんでした。本研究では、貪食細胞に発現する免疫抑制受容体CD300aが、死細胞に特異的に表出するリン脂質、ホスファチジルセリンの受容体であること（Nakahashi-Oda et al. *Journal of Experimental Medicine* 2012、Nakahashi-Oda et al. *Nature Immunology* 2016）に着目し、脳梗塞における死細胞除去メカニズムの解明に取り組みました。

本研究では、マクロファージで特異的にCD300aを欠損するマウス（*Cd300a*$^{fl/fl}$*Lyz2-Cre*）とコントロールマウス（*Cd300a*$^{fl/fl}$）に中大脳動脈を閉塞して脳梗塞モデルを作製しました。その結果、CD300a欠損マウスでは、コントロールマウスと比較して著明に神経症状が軽減し、脳の神経細胞の脱落が有意に減少していました。また、CD300a欠損マウスではコントロールマウスと比較して、脳梗塞3時間後でのDAMPsとそれに伴う炎症が減少し、さらに、18時間後の脳梗塞巣周囲の神経細胞死の減少が認められました。CD300a欠損マウスのLy6C^{hi}単球由来マクロファージでは、コントロールマウスのそれと比較して脳梗塞1時間後という超早期からエフェロサイトーシスが亢進していることを見いだし、さらに、CD300aは、エフェロサイトーシスを促進させる受容体であるCD300bを抑制していることを明らかにしました。実際、エフェロサイトーシスを阻害する蛋白（D89E-MFGE8）をあらかじめ投与したCD300a欠損マウスでは神経障害の軽減が見られなかったことから、CD300a欠損マウスにおける神経障害の軽減はエフェロサイトーシスが亢進したことによるものと考えられました。

そこで、CD300aを標的とした脳梗塞の治療の可能性を検討するために、脳梗塞モデル作製直後にコントロール抗体または抗CD300a抗体を投与し、神経障害および24時間後の神経細胞の残存を解析しました。その結果、抗CD300a抗体を投与したマウスでは神経障害が著明に軽減し、また神経細胞の残存も多く認められました（図1）。さらに、脳梗塞3時間後に抗CD300a抗体を治療的に投与しても、同様の結果が確認されました。

本研究により、脳梗塞後、ごく早期から開始されているエフェロサイトーシスを促進させることで、本来ならば脳梗塞巣周囲に広がっていく神経細胞死が減少し、神経障害が軽減されることが明らかとなりました。CD300aは、脳梗塞後に脳に浸潤する単球由来のマクロファージでエフェロサイトーシスを抑制しているため、このCD300aを標的とする脳梗塞の革新的な治療法の可能性が示されました（図2）。ヒトに対する抗CD300A中和抗体は、脳梗塞に対する新たな治療薬となりうると考えられます。

研究は山登り

研究の現場は100m走でも、マラソンのようなものでもなく、あたかも山登りのようなものではないかと私は思っています。まずはどの山に登るか（その山は必ずしも有名でなくともよく、むしろ人に知られないような山であるほどよく、しかし登りがいのある高い山でなければならない）、そして途をさがしながら、あるいは自ら切り開きながら、行きつ、戻りつし、誰もたどり着けなかった頂上をめざすこと、トップランナーである必要はありませんが、自ら目指した山の頂きに人類史上初めて旗をたてることではないかと思っています。

Science Immunology 11月12日号 Research Article
Science Immunology 12 Nov 2021: Vol. 6, Issue 65
DOI: 10.1126/sciimmunol.abc6424

免疫原性の高いがん細胞は免疫逃避のためにWNT経路の活性化を必要とする

Highly immunogenic cancer cells require activation of the WNT pathway for immunological escape

Yoshiko Takeuchi[1,2] Tokiyoshi Tanegashima[1,3] Eiichi Sato[4] Takuma Irie[1] Atsuo Sai[1] Kota Itahashi[1] Shogo Kumagai[1,5] Yasuko Tada[1] Yosuke Togashi[1] Shohei Koyama[1,2] Esra A. Akbay[6] Takahiro Karasaki[7] Keisuke Kataoka[8,9] Soichiro Funaki[10] Yasushi Shintani[10] Izumi Nagatomo[2] Hiroshi Kida[2] Genichiro Ishii[11] Tomohiro Miyoshi[12] Keiju Aokage[12] Kazuhiro Kakimi[6] Seishi Ogawa[9] Meinoshin Okumura[10] Masatoshi Eto[3] Atsushi Kumanogoh[2] Masahiro Tsuboi[12] Hiroyoshi Nishikawa[1,5]

[1] Division of Cancer Immunology, Research Institute/Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center (EPOC), National Cancer Center
[2] Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Osaka University Graduate School of Medicine
[3] Department of Urology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
[4] Department of Pathology, Institute of Medical Science, Tokyo Medical University
[5] Department of Immunology, Nagoya University Graduate School of Medicine
[6] Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center
[7] Department of Immunotherapeutics, University of Tokyo Hospital
[8] Division of Molecular Oncology, Research Institute, National Cancer Center
[9] Department of Pathology and Tumor Biology, Kyoto University Graduate School of Medicine
[10] Department of General Thoracic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine
[11] Division of Pathology, National Cancer Center Hospital East
[12] Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center Hospital East

全著者リスト：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abc6424

左から小山 正平、西川 博嘉

小山 正平 *Shohei Koyama*
国立がん研究センター 先端医療開発センター ユニット長

西川 博嘉 *Hiroyoshi Nishikawa*
国立がん研究センター 研究所 / 先端医療開発センター 分野長
名古屋大学大学院 医学系研究科 教授

Contact

小山 正平 **E-mail**：skoyama@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/division/immunology/kashiwa/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/division/immunology/kashiwa/index.html

Abstract

PD-1阻害薬は、がん抗原特異的CD8$^+$ T細胞を再活性化することにより抗腫瘍効果を発揮します。がん細胞の遺伝子変異に由来する分子は、免疫系に非自己（がん抗原）と認識されて、抗腫瘍免疫応答において重要な働きをしています。しかしながら、高度の腫瘍遺伝子変異量（tumor mutation burden、TMB）を有する非小細胞肺がん（non-small cell lung cancer、NSCLC）の一部では、腫瘍微小環境（tumor microenvironment、TME）にCD8$^+$ T細胞を欠き、その結果、PD-1阻害薬に対して抵抗性を示す可能性が示唆されていました。この抵抗性を克服するためには、高度のTMBを持つNSCLCにおいて抗腫瘍免疫応答を障害する機構を解明することが重要な課題でした。今回私たちは、高度のTMBを持つ腫瘍において、WNT/β-カテニンシグナルの活性化が、TMEを非炎症性（non-inflamed）へ誘導することを明らかにしました。高度のTMBを持つにもかかわらずTMEへの免疫細胞浸潤が欠如したNSCLCでは、WNT/β-カテニンシグナルが有意に活性化していました。免疫学的解析により、このような患者の末梢血中には、がんの遺伝子変異に由来するがん抗原に特異的なCD8$^+$ T細胞が検出される一方で、TMEへの浸潤が阻害されていることを見出しました。この結果から、腫瘍環境におけるWNT/β-カテニンシグナルの活性化が、T細胞のTMEへの浸潤を阻害する可能性が示唆されました。動物モデルでは、がん細胞に遺伝子変異が中等度に蓄積すると、CD8$^+$ T細胞のTMEでの活性化が増強して腫瘍の増殖が抑制されましたが、遺伝子変異が高度に蓄積すると、WNT/β-カテニンシグナルの活性化に伴い、腫瘍へのCD8$^+$ T細胞浸潤が阻害され、抗腫瘍免疫応答が減弱しました。そのため、遺伝子変異が高度に蓄積する腫瘍では、PD-1阻害薬とWNT/β-カテニンシグナル阻害薬を併用することで、いずれか単剤の投与よりも良好な抗腫瘍効果が得られました。以上から、がん細胞の免疫逃避に関与する固有のシグナル経路を標的とした分子標的薬を免疫チェックポイント阻害薬と併用することによりがん遺伝子変異に基づく新規の免疫複合療法の可能性を新たに見出し、免疫ゲノムプレシジョン医療への展開の基盤を確立しました。

Figure and Note

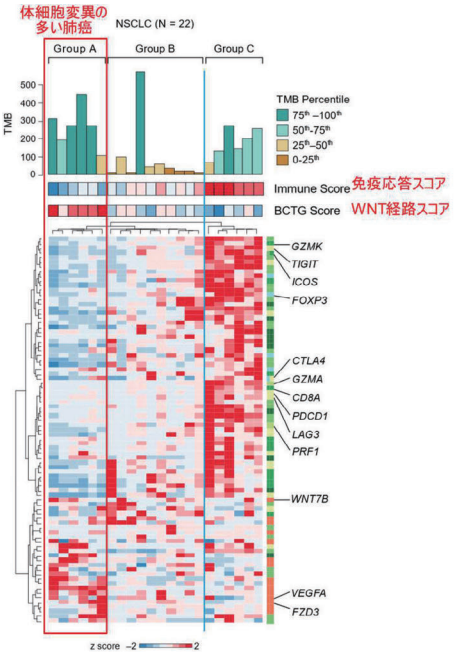


図1：非小細胞肺がんにおける体細胞変異数とトランスクリプトーム

非小細胞肺がん22例について、RNAシークエンス、全エクソームシークエンスを実施した。TMBが高度のグループ（赤い四角：Group A）では、免疫細胞やその活性化に関する遺伝子発現が低かった。

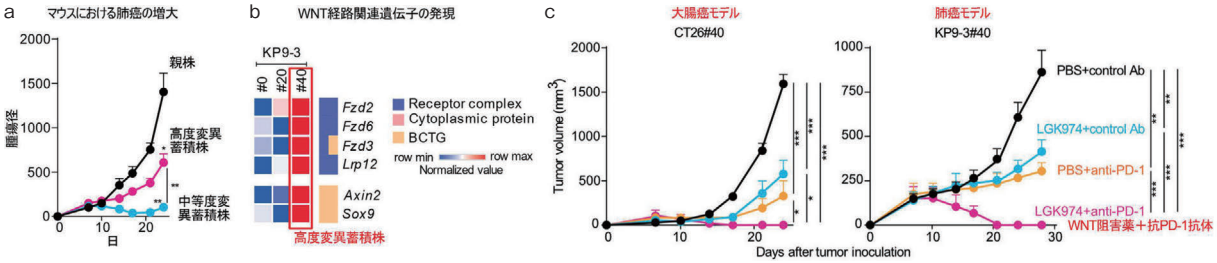


図2：マウスモデルにて、高度変異株におけるWNT/β-カテニンシグナルの活性化と、シグナル阻害薬による治療効果の実証

a：中等度遺伝子変異株と比べ、高度遺伝子変異株で腫瘍が増大した。

b：高度遺伝子変異株ではWNT/β-カテニンシグナルが活性化していた。

c：WNT/β-カテニン阻害薬とPD-1阻害薬の併用療法による有効性を示した。

高度なTMBを有する肺がんの免疫療法抵抗性の機序の解明とその克服

がん免疫療法は様々ながん種において治療効果を発揮し、幅広く臨床現場で使用されています。特にPD-1/PD-L1阻害薬は、がん免疫療法の中でも最も広く用いられています。これまでの数多くの基礎研究や大規模臨床試験によって、PD-1/PD-L1阻害薬は一般的にTMBが高いがんに対して有効性が高いことが示されています。これは、遺伝子変異に由来する分子が非自己（がん抗原）として認識されて抗腫瘍免疫応答の誘導に重要な働きをしているためですが、非小細胞肺がんにおいてはTMBが高いということがPD-1阻害薬の治療効果予測のバイオマーカーにはならないことが示されてきました。また、TMBが高く非自己抗原が豊富な非小細胞肺がんにおいて、PD-1阻害薬に抵抗性となるメカニズムや、その場合に有効な治療法はこれまで明らかになっていませんでした。

高度のTMBを持つにもかかわらず腫瘍組織内の抗腫瘍免疫応答が乏しいがんの特徴を捉えるため、The Cancer Genome Atlas（TCGA）に登録されている230例の非小細胞肺がんの遺伝子発現データベースを解析しました。その結果、TMBの高い非小細胞肺がんでは、WNT/β-カテニンシグナルの活性化が抗腫瘍免疫応答の活性化と逆相関することが示唆されました。次に非小細胞肺がんにおけるWNT/β-カテニンシグナルの活性化が、どのようにがん細胞に対する免疫応答に影響するかを検討するため、国立がん研究センター東病院および大阪大学医学部附属病院の22例の非小細胞肺がんの検体を解析しました。その結果、TMBが高い群ではがん組織内の免疫細胞の浸潤を示すスコアが低い一方、WNT/β-カテニンシグナルの活性化スコアが高いことを見出し、230例のTCGAデータベースで得られた所見が確認されました（図1）。さらに、高度のTMBを持つにもかかわらずがん組織では抗腫瘍免疫応答が乏しい非小細胞肺がんの症例において、末梢血の抗腫瘍応答を評価したところ、がん細胞の遺伝子変異に由来するがん抗原を特異的に認識しているCD8$^+$ T細胞が誘導されていることが明らかになりました。以上より、TMBが高くWNT/β-カテニンシグナルが活性化した非小細胞肺がんでは、がん抗原特異的CD8$^+$ T細胞が末梢血には豊富に存在するにもかかわらずがん組織内には浸潤できないことによりPD-1阻害薬に抵抗性となることが示されました。

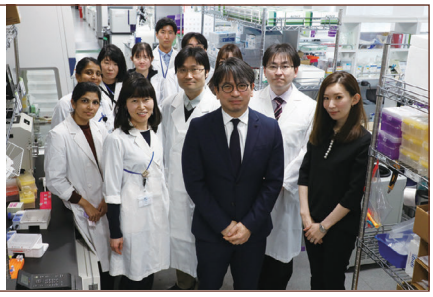
次にマウスモデルを用いてメカニズムを検討しました。がん細胞株に薬剤によってTMBを蓄積させて3段階のTMBをもつ細胞株を作製し、野生株、中等度遺伝子変異株、高度遺伝子変異株に分類しました。2種の遺伝子変異株の細胞増殖および遺伝子発現を野生株と比較検討したところ、遺伝子変異の蓄積によりin vivoでの腫瘍増殖は減弱するものの、高度遺伝子変異株では再度がんの増殖が回復し、また、WNT/βカテニンシグナルが活性化していました（図2）。またがん組織内の免疫細胞を解析すると、CD8$^+$ T細胞やその活性化に重要な抗原提示細胞が、高度遺伝子変異株では有意に減少していました。その要因としてWNT/β-カテニンシグナルの活性化に伴うCCL4の発現低下が関わることを見出しました。さらに高度遺伝子変異株を移植したマウスを、WNT/β-カテニンシグナル阻害薬で治療したところ、がん組織内への免疫細胞の浸潤が回復してTMEでのCD8$^+$ T細胞の活性化が認められました。以上より、TMBが高いがんは通常はin vivoでがん増殖に至りませんが、遺伝子変異を蓄積する過程でWNT/β-カテニンシグナルの活性化を獲得したがん細胞はCD8$^+$ T細胞のがん組織内への浸潤を妨げることによりがん増殖に至ることを解明しました。

最後にWNT/β-カテニンシグナルの阻害による治療効果を検討するために、TMBが高度に認められる腫瘍株（大腸がんおよび肺がん）を接種したマウスに対してWNT/β-カテニンシグナル阻害薬単剤、PD-1阻害薬単剤、WNT/β-カテニンシグナル阻害薬とPD-1阻害薬の併用投与を行い抗腫瘍効果について比較検討しました。その結果、それぞれの単剤療法では限定的な治療効果しか認められなかったのに対し、併用療法では、がんが完全に消失しました。WNT/β-カテニンシグナルが活性化した高度遺伝子変異を伴うがんでは、WNT/β-カテニンシグナル阻害薬とPD-1/PD-L1阻害薬の併用によって、高い治療効果が得られることが示唆されました（図2）。

本研究成果により、TMBの高い肺がんの一部では、WNT/β-カテニンシグナル阻害薬とPD-1阻害薬の併用によって、がん免疫療法の治療抵抗性を克服できる可能性が期待されます。また、がん細胞の免疫逃避に関与するシグナル経路を標的とした分子標的薬を免疫チェックポイント阻害薬と併用することにより、がん遺伝子変異に基づく新規の免疫複合療法が治療選択肢になることが示されたことから、免疫ゲノムプレシジョン医療への展開を目指します。

免疫とゲノムに基づく新たな層別化医療を目指す

国立がん研究センターの私たちの研究室では、複数の臨床グループの協力のもと、質の高い臨床データに紐づいた数多くの臨床検体を解析しています。検体の解析から、免疫療法の治療効果予測に関して、免疫およびゲノムに基づいたより精度の高いバイオマーカーを探索するとともに、治療抵抗性の背景にある詳細な分子メカニズムをマウスモデルを用いて検証しています。私たちと一緒に、がん免疫療法のより良い層別化医療を目指しませんか。



Science Immunology 12月10日号 Research Article
Science Immunology 10 Dec 2021: Vol. 6, Issue 66
DOI: 10.1126/sciimmunol.abg0336

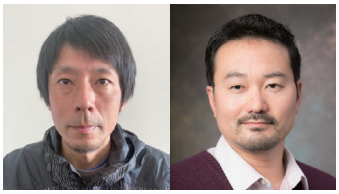
効果的なCD4 T細胞のプライミングには、リンパ節への流入時にT細胞のレパトアを遊走性のCD301b$^+$ cDC2細胞によってスキャンすることが必要である

Effective CD4 T cell priming requires repertoire scanning by CD301b$^+$ migratory cDC2 cells upon lymph node entry

Naoya Tatsumi[1,2] Alicia L. Codrington[1,2] Jihad El-Fenej[1,2] Varoon Phondge[1,2] Yosuke Kumamoto[1,2]

[1] Center for Immunity and Inflammation, Rutgers New Jersey Medical School
[2] Department of Pathology, Immunology and Laboratory Medicine, Rutgers New Jersey Medical School

全著者リスト：https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abg0336



左から辰巳 直也、隈本 洋介

辰巳 直也 *Naoya Tatsumi*
Postdoctoral Fellow, Center for Immunity and Inflammation, Department of Pathology, Immunology and Laboratory Medicine, Rutgers New Jersey Medical School

隈本 洋介 *Yosuke Kumamoto*
Assistant Professor, Center for Immunity and Inflammation, Department of Pathology, Immunology and Laboratory Medicine, Rutgers New Jersey Medical School

Contact
辰巳 直也 **E-mail**：naoya.tatsumi@rutgers.edu **所在地**：205 S.Orange Ave. NJMS Cancer Center, Newark, NJ, 07103
隈本 洋介 **E-mail**：yosuke.kumamoto@rutgers.edu **所在地**：205 S.Orange Ave. NJMS Cancer Center, Newark, NJ, 07103
U R L：https://twitter.com/YosukeKumamoto
https://kumamotolaboratory.wixsite.com/mysite

Abstract

適応免疫応答を開始する際に、免疫系は約百万個のT細胞に1つ程度しか存在しない抗原特異的なクローンを見つけ出さなければならない。CD4 T細胞を活性化するメカニズムは詳しく研究されているが、大多数の抗原非特異的なCD4 T細胞の中から抗原特異的クローンを見つけ出す仕組みは完全には理解されていない。今回われわれは、リンパ節にホーミングしたナイーブCD4 T細胞が、その抗原特異性にかかわらずリンパ節内に一時的に留まることを見出した。このようにCD4 T細胞がリンパ節内で一時停止することにより、抗原特異的なクローンを効率的に探し出し、適切なタイミングで活性化することが可能となる。さらにわれわれは、遊走性2型樹状細胞（DC）の主な亜集団であるCD301b$^+$ DCが高内皮細静脈の周囲に局在し、リンパ節へとやって来るポリクローナルなCD4 T細胞の集団をMHCII依存的かつ抗原非依存的な相互作用を介して一時停止させるとともに、抗原刺激を提供することで抗原特異的なクローンを選択的に活性化することを示した。これらの結果は、CD301b$^+$ DCが免疫学的な「ショーウィンドウ」としてCD4 T細胞を引き付けることで、その抗原特異性を効率的にスキャンすることを示している。

Figure and Note

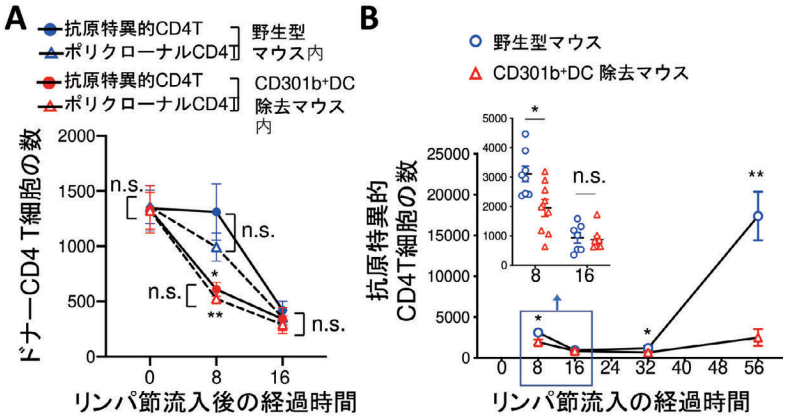


図1：CD301b$^+$ DCは 抗原非特異的CD4 T細胞を所属リンパ節内で滞留させ、抗原特異的CD4 T細胞を効率的に増加させることに必須である

抗原特異的CD4 T細胞とポリクローナルCD4 T細胞の滞留時間（A）と抗原特異的CD4 T細胞の数（B）を卵白アルブミンとパパインで免疫したマウスの所属リンパ節で解析した。CD301b$^+$ DCを除去することで、いずれも顕著に低下した。

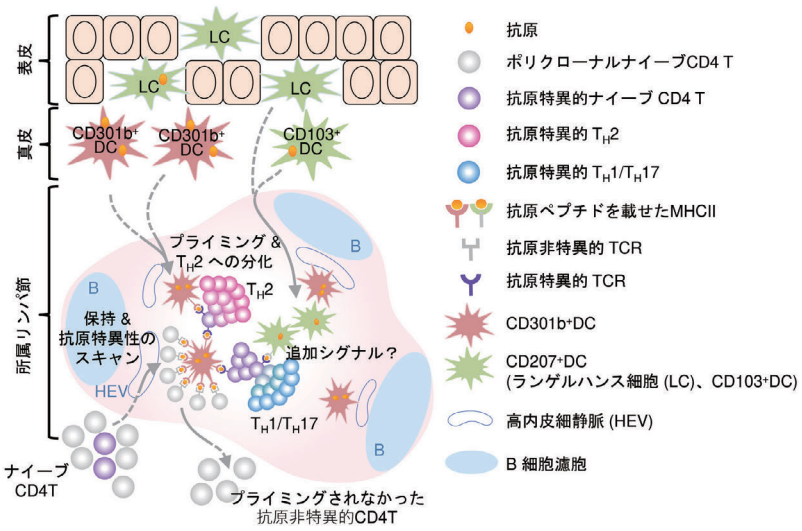


図2：CD301b$^+$ DCによるCD4 T細胞プライミング制御機構のモデル

皮膚から所属リンパ節（dLN）の高内皮静脈（HEV）付近に遊走したCD301b$^+$ DCは、HEV経由でdLNに流入するCD4 T細胞を引き留めて抗原特異性をスキャンする。この際に抗原特異的CD4 T細胞が選択され増殖するとともに、T_H2型への分化が促進する。

免疫系はどのようにして抗原特異的CD4 T細胞を見つけ出すのか?

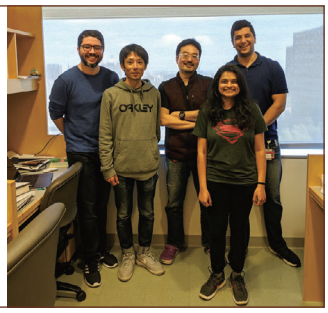
皮膚などから外来抗原が侵入すると、血中を循環するCD4 T細胞は抗原侵入部位の所属リンパ節（dLN）へとホーミングし、樹状細胞（DC）のMHCII分子上に提示された抗原ペプチドをT細胞受容体（TCR）によって認識することで、T_H1、T_H2、T_H17などのエフェクターCD4 T細胞へと分化・増殖します。この際に、数多くのCD4 T細胞の集団の中からごくわずかにしか存在しない抗原特異的T細胞だけが選択的に活性化されることが知られています。DCには様々な亜集団が存在しますが、どのタイプのDCがどのようにして希少な抗原特異的CD4 T細胞を選び出しているのかはこれまで明らかではありませんでした。今回われわれは、マウスの皮膚に存在する主要なDC亜集団を特異的に除去する方法を用いて、CD301b$^+$ DCが抗原特異的CD4 T細胞の選択的活性化に重要であることを示しました。

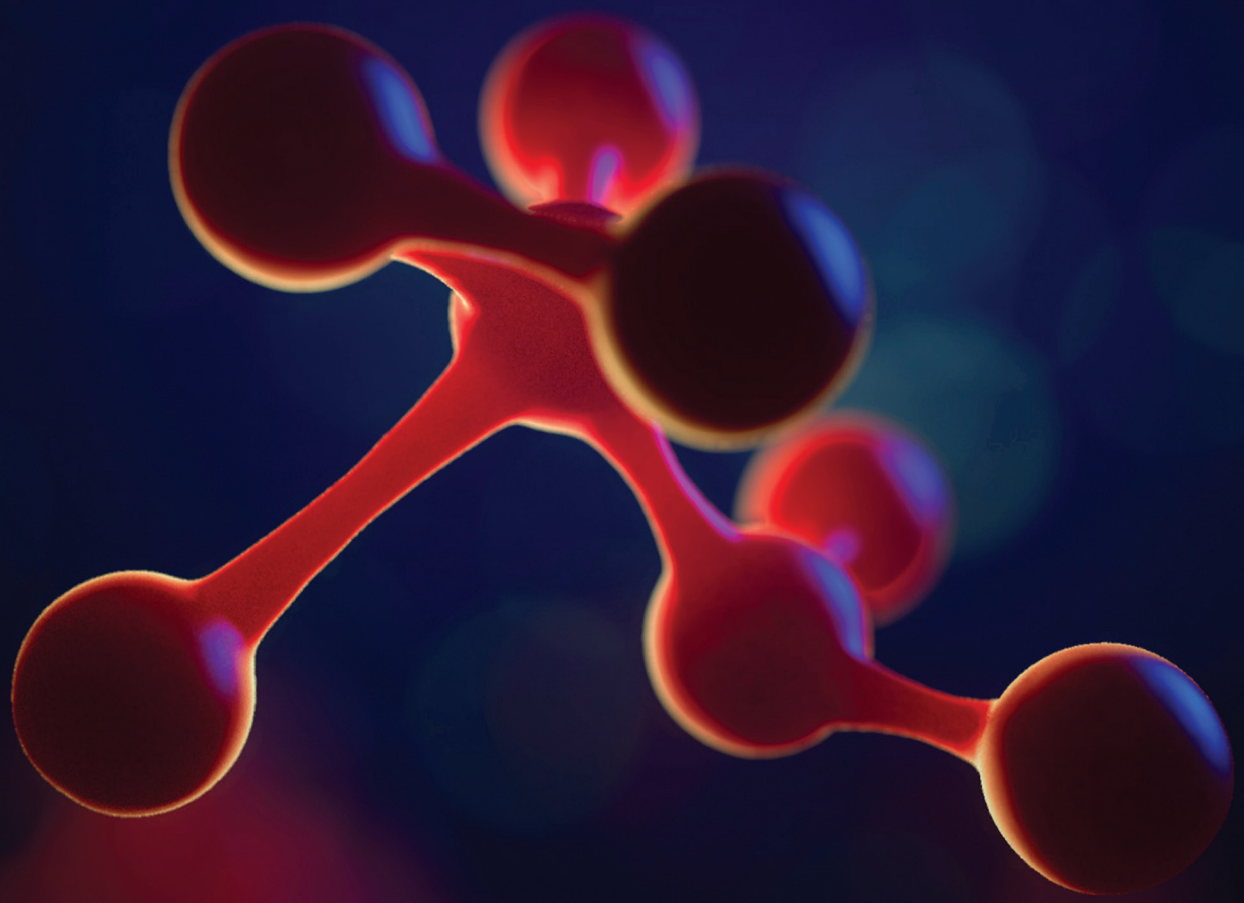
マウスの皮膚には表皮のランゲルハンス細胞（LC）、真皮のCD103$^+$ DC（cDC1）および真皮のCD301b$^+$ DC（cDC2）の3種類が主要なDC亜集団として存在しますが、免疫応答の初期段階でそれぞれのDC亜集団がCD4 T細胞の挙動をどのように制御するのかは不明でした。そこで、足底部に免疫したマウスにCD4 T細胞を移入してdLNでの滞留時間を測ったところ、野生型マウスではドナーのCD4 T細胞が8時間以上dLNに留まった後に抗原特異的CD4 T細胞の爆発的増殖が起こるのに対し、CD301b$^+$ DCを除去したマウスではドナーのCD4 T細胞がdLNに留まることなく流出し、抗原特異的CD4 T細胞の増殖も減少することがわかりました。同様の表現系はCD301b$^+$ DC特異的にMHCIIを欠損するマウスでも認められましたが、LCやCD103$^+$ DCを除去したマウスでは認められませんでした。興味深いことに、ドナーCD4 T細胞のdLNでの滞留時間はCD301b$^+$ DCのMHCIIに依存的である一方、T細胞の抗原特異性には非依存的であることがわかりました。皮膚からdLNへと遊走したCD301b$^+$ DCはLCやCD103$^+$ DCと比べて高内皮静脈（HEV）の近傍へ集まる性質を示すため、HEV経由でdLNに流入するCD4 T細胞をCD301b$^+$ DCが抗原の特異性にかかわらず一時的に捕捉することで、効率よく抗原特異的CD4 T細胞を見つけ出し選択的に活性化することが可能になることが示唆されました。実際に、HEV近傍へのCD301b$^+$ DCの集積を阻害すると抗原特異的CD4 T細胞の活性化が遅れ、また、CD301b$^+$ DCを除去すると抗原特異的CD4 T細胞を見つける効率が顕著に低下することがわかりました。CD301b$^+$ DCはT_H2細胞への分化を促進することから、T_H1細胞やT_H17細胞の分化には、CD301b$^+$ DC以外のDC亜集団との段階的な相互作用が重要であると予想されます。

本研究でわれわれは、CD301b$^+$ DCが適応免疫応答の初期段階であるCD4 T細胞の抗原特異性のスキャンに重要な細胞集団であることを示しました。このような基礎的知見は免疫応答を正確に予測あるいは制御するために不可欠で、感染症、アレルギー疾患や自己免疫疾患、あるいはがんなどに対する新たな治療法開発のための重要な基盤となります。今後はこのような疾患のモデルを用いて、DC亜集団による免疫応答の制御が病態形成にどのように関わるのかを明らかにしたいと考えています。

免疫制御システムの本質に迫る

免疫応答は様々な種類の細胞が関わる複雑なネットワークから成り立っており、まだまだ解明されていないことも多く、免疫学の奥深さ面白さを実感し楽しく研究しています。免疫制御システムの本質に迫るべく、樹状細胞が司る巧妙かつ優雅な免疫応答のさらなる深い理解を提供していくことを目指しています。





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**

Science
JOURNALS AAAS

SOMETIMES THE GRASS REALLY IS GREENER SOMEPLACE NEW.

Find your next job at 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

ScienceCareers

FROM THE JOURNAL SCIENCE AAAS

proteintech®
Antibodies | ELISA kits | Proteins

『シカゴ』発 ✈ あなたのラボへ。

米国イリノイ州 シカゴのタンパク質製造メーカー
『HumanZyme®』は 2018 年に、
プロテインテックグループの一部となりました。

その後、プロテインテック本社（同イリノイ州 ローズモント）に
製造ラボを移設すると共に、様々な取り組みを通じて、
高品質な『ヒト組換えタンパク質』をお届けしています。

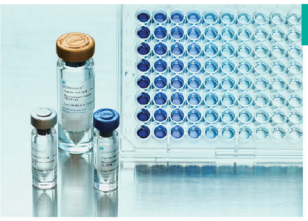
2019~2020 年：cGMP 準拠ラボの開設 /ISO 13485 認証を取得
2021 年：本社フロアを 3 倍に拡張・在庫管理能力を向上

ヒトのための、ヒトタンパク質
humankine®
ヒューマンカイン

2つのグレードから選べる！ ヒト細胞発現ヒト組換えタンパク質『HumanKine®（ヒューマンカイン）』

cGMP グレード

- ISO 13485 認証取得
- cGMP 準拠施設 で製造
- 25 種類以上の タンパク質



標準研究グレード

- cGMP グレード製品と
  同じプロセスで製造
- 50 種類以上の タンパク質

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

プロテインテック

商品は「研究用試薬」です。人や動物の医療用・臨床診断用・
食品用としては使用しないように、十分ご注意ください。

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/

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

コスモ・バイオ　ペプチド合成

コスモ・バイオ　抗体作製

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

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 リニューアル
- 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

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

抗体カタログ品 /AQUA グレードペプチドカタログ品

人と科学のステキな未来へ

コスモ・バイオ株式会社