

2023 Issue

Science Immunology

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2022

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* 2022では、2022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、2023年1月時
点のものになります。

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

発行元

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



協賛

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



企画・翻訳・編集

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



表紙デザイン

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



発行日

2023年3月

Science Immunology

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2022

サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者

ご挨拶

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

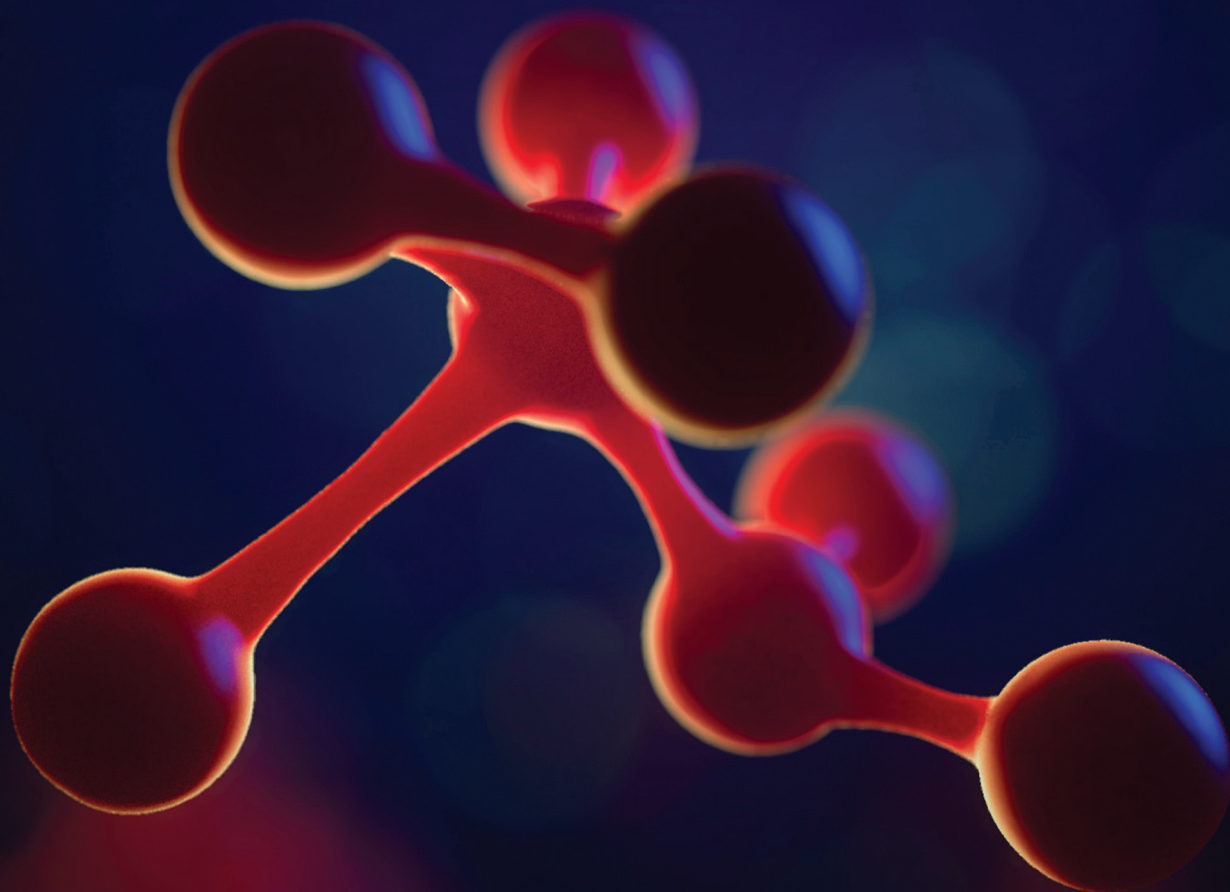
Science Immunology は、米国科学振興協会 (AAAS) の公式刊行物として 2016 年に創刊され、毎月発行されています。免疫学研究のすべての分野における重要な進歩を報告する、査読済みの科学誌です。編集チームは、ヒトを含むすべてのモデル生物から、免疫学の幅広い分野におけるすべての分野から独自の研究結果を奨励しています。対象となる分野は、自然免疫および適応免疫の生物学で、免疫細胞の発生と分化、免疫ゲノミクス、システム免疫学、免疫、抗原、免疫代謝、粘膜免疫の基礎研究から、健康と疾患への免疫の寄与 (宿主防御、炎症) にまで及びます。がん免疫学、自己免疫、アレルギー、移植、免疫不全も含みます。

この冊子には、2022 年に *Science Immunology* で発表された 7 件の研究を紹介させていただきました。日本語によるアブストラクトと、各論文の著者の方々より寄稿いただいた研究の論点をわかりやすく記した解説文を掲載しています。

本誌は大学等研究機関図書館のほか、国内のスーパーサイエンスハイスクールに配布されています。未来の日本の科学界を担う学生・生徒の教育にも活用していただくことを目的としています。

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へ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。

2023 年 3 月
編集チーム一同



Publish your research in the *Science* family of journals

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

Submit your research today!

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

Science
JOURNALS 

Japanese Scientists in *Science Immunology* 2022

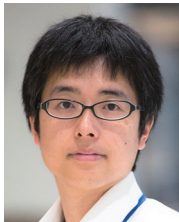
サイエンス・イムノロジー誌に載った日本人研究者

- 3月25日号**
RESEARCH ARTICLE
- ヒトの機能獲得型 *IKZF1* 変異体は異常な T/B 細胞の後期分化に関連する免疫調節不全を引き起こす 4
- Gain-of-function *IKZF1* variants in humans cause immune dysregulation associated with abnormal T/B cell late differentiation
- Postdoctoral Researcher, Laboratory of Lymphocyte Activation and Susceptibility to EBV infection, INSERM UMR 1163, Imagine Institute (現 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) 星野 顕宏
- 4月22日号**
REPORT
- SARS-CoV-2 オミクロン中和メモリー B 細胞は BNT162b2 mRNA ワクチンの2回接種によって誘導される 6
- SARS-CoV-2 Omicron-neutralizing memory B cells are elicited by two doses of BNT162b2 mRNA vaccine
- 国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター センター長 高橋 宜聖
国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 主任研究官 上滝 隆太郎
- 6月24日号**
RESEARCH ARTICLE
- 老化肝星細胞からのガスダーミン D を介した IL-33 放出が肥満関連肝細胞がんを促進する 8
- Gasdermin D-mediated release of IL-33 from senescent hepatic stellate cells promotes obesity-associated hepatocellular carcinoma
- 大阪公立大学大学院 医学研究科 病態生理学 教授 大谷 直子
大阪公立大学大学院 医学研究科 病態生理学 助教 山岸 良多
- 7月29日号**
RESEARCH ARTICLE
- 腸上皮の HVEM は上皮内 T 細胞の生存を維持して宿主の保護に寄与する 10
- Epithelial HVEM maintains intraepithelial T cell survival and contributes to host protection
- Postdoctoral Fellow, La Jolla Institute for Immunology
(現 慶應義塾大学 薬学部 薬科学科 生化学講座 専任講師) 高橋 大輔
- 10月7日号**
RESEARCH ARTICLE
- BATF はヒト腫瘍において制御性 T 細胞の活性化プログラムをエピジェネティックかつ転写的に制御する 12
- BATF epigenetically and transcriptionally controls the activation program of regulatory T cells in human tumors
- 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 研究員 板橋 耕太
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 研究員 入江 拓磨
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 西川 博嘉
- 10月21日号**
RESEARCH ARTICLE
- 循環型 iNKT 細胞サブセットが抗腫瘍免疫と抗ウイルス免疫を仲介する 14
- A circulating subset of iNKT cells mediates antitumor and antiviral immunity
- 京都大学 医生物学研究所 免疫制御分野 助教 崔 広為
京都大学 医生物学研究所 免疫制御分野 教授 生田 宏一
- 10月28日号**
RESEARCH ARTICLE
- 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の皮膚への定着が好中球活性化と IL-23/IL-17 軸を介して SLE 様の自己免疫性炎症を促進する 16
- Staphylococcus aureus* skin colonization promotes SLE-like autoimmune inflammation via neutrophil activation and the IL-23/IL-17 axis
- 東北大学大学院 医学系研究科 皮膚科学分野 博士課程
(現 東北大学病院 皮膚科 助教) 照井 仁
東北大学医学部 臨床教授(皮膚科学) 山崎 研志



ヒトの機能獲得型 *IKZF1* 変異体は異常な T/B 細胞の後期分化に関連する免疫調節不全を引き起こす

Gain-of-function *IKZF1* variants in humans cause immune dysregulation associated with abnormal T/B cell late differentiation



星野 顕宏 Akihiro Hoshino

Postdoctoral Researcher, Laboratory of Lymphocyte Activation and Susceptibility to EBV infection, INSERM UMR 1163, Imagine Institute
(現 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)

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

Contact E-mail : ahoshino.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

IKZF1/IKAROSは、造血全体にわたって発現する、リンパ球発生の重要な転写因子である。ヒトのヘテロ接合性生殖細胞系列 *IKZF1* ハプロ不全 (*IKZF1*^{HI}) およびドミナントネガティブ (*IKZF1*^{DN}) 変異体は、B 細胞免疫不全と複合免疫不全を引き起こす。今回われわれは、炎症、自己免疫、アレルギー症状、異常形質細胞 (PC) 増殖を有する患者 8 人において、DNA 結合ドメインに位置する、これまで同定されていなかったヘテロ接合性 *IKZF1* 変異体 (R183C/H) を同定した。患者の白血球には、T 細胞による IL-2 産生の障害、ヘルパー T (T_H) の T_H2 への偏り、制御性 T 細胞数の低値、好酸球増多、異常 PC 増殖などの特異的な異常が認められた。IKZF1^{HI} および IKZF1^{DN} とは対照的に、IKZF1^{R183H/C} タンパク質には、T_H2 遺伝子発現および PC 分化の増加を伴う DNA 結合の増加が認められたことから、*IKZF1*^{R183H/C} は機能獲得型 (GOF) 対立遺伝子として作用することが示された。IKZF1 を分解することが知られるレナリドミドの *in vitro* 投与によって、IKZF1^{R183H/C} に起因する T_H2 および PC の異常が是正された。これらのデータは、*IKZF1* 欠損に関連する病理学的機構の範囲を拡大し、後期リンパ球分化段階における IKZF1 の役割を強調している。



パリの研究施設 IMAGINE institute

敷地内にはパリ大学医学部、世界最古の小児病院であるネッカー病院があり、研究所とも密な関係にあります。私たちの研究を支えている臨床検体も敷地内の病院から入手し、大学院生とも一緒に研究しました。研究所には約 30 のラボがあり、その多くは免疫異常症を扱っています。それぞれのラボは独立している一方で、未発表データであっても手技や結果の多くは共有され、互いに議論する環境にあります。仕事は 1 人で抱え込まずに互いに支え合う、家族や私生活を大切にする、フランス人の考え方は留学を終えた今でもよいお手本になっています。

免疫異常症の発見によって同定された IKZF1 の新たな役割

特定の遺伝子の機能を調べようと思ったとき、従来の多くの研究ではKOマウスをはじめとした動物モデルを用いた解析がなされてきました。しかし、ヒトとマウスでは遺伝子の機能は必ずしも一致しないため、ヒトにおける役割を特定することはできないという問題があります。動物モデルを使用する理由は言うまでもなく、遺伝子のKOはヒトに対しては倫理上不可能だからです。ヒトにおける単一遺伝子病に由来する免疫異常症を同定して解析することは、この問題を解決する手法です。また、変異の種類によっては単純なKOでは判明しえなかった、遺伝子の特定の機能を知るきっかけになることがあります。

今回私たちは、炎症、自己免疫、アレルギー症状、異常形質細胞増殖を有する8人の患者において、共通する *IKZF1* 変異体 (R183C/H) を同定しました。この変異によって、転写因子である IKZF1 における DNA 結合能や遺伝子発現調節が亢進する (機能獲得変異) ことを明らかにしました (図1)。患者由来の血液細胞には、 T_H の T_H2 への偏り、制御性T細胞数の減少、形質細胞増殖があり、臨床症状を説明するものでした。また、in vitro の機能解析によって、T細胞およびB細胞の後期分化において IKZF1 が関与していることを示しました。これらの結果は、ヒトおよび動物モデルにおける IKZF1 機能低下症において、リンパ球の早期分化が障害されるという既知データと対照的でした (図2)。なお、機能低下症においてはリンパ球の早期分化が障害されているため、後期分化を評価することはできません。

IKZF1 は血液細胞が関与する多くの疾患 (自己免疫疾患、アレルギー疾患、悪性腫瘍、易感染性など) に関連していることがわかっています。より詳細な IKZF1 の機能を知ることは、将来的にはそれらを調節することで疾患を治療できる可能性を秘めています。実際に、IKZF1 の分解薬であるレナリドミドが骨髄腫に対してすでに臨床使用されていることはその一例です。ヒトにおけるまれな疾患の原因を解析することが、他の手法では知りえなかったヒトにおける普遍的な免疫機構を知るきっかけとなり、臨床応用に繋がっていくことを期待しています。

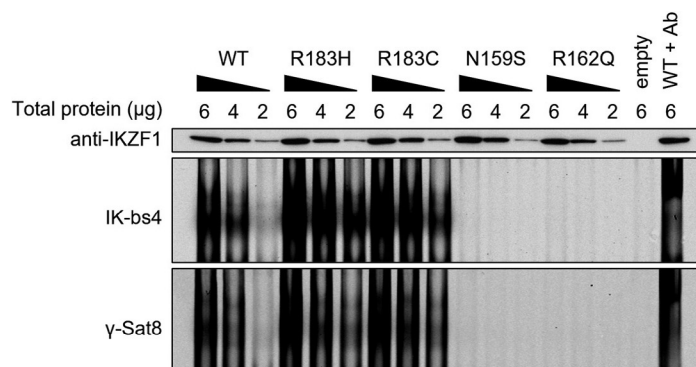


図1: EMSA

それぞれの変異体における IK-bs4 および γ -Sat8 プロローブに対する DNA 結合能。R183H/C、機能獲得変異。N159S、既知の優勢阻害変異。R162Q、既知の半量不全変異。

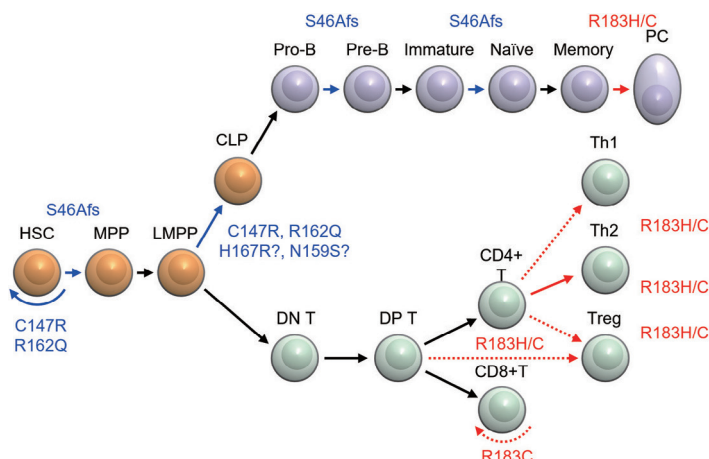


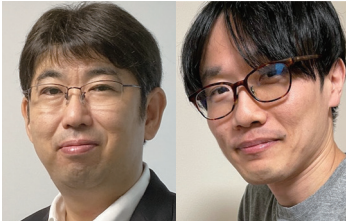
図2: B細胞およびT細胞の分化

ヒトにおいて同定された IKZF1 変異体と、それによって判明したリンパ球分化への関与。青色は機能低下変異を、赤色は機能獲得変異を示す。実線は正の制御を、点線は負の制御を示す。



SARS-CoV-2 オミクロン中和メモリー B 細胞は BNT162b2 mRNA ワクチンの2回接種によって誘導される

SARS-CoV-2 Omicron-neutralizing memory B cells are elicited by two doses of BNT162b2 mRNA vaccine



高橋 宜聖 Yoshimasa Takahashi

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター センター長

上滝 隆太郎 Ryutaro Kotaki

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 主任研究官

左から高橋 宜聖、上滝 隆太郎

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

Contact 高橋 宜聖 E-mail : ytakahas@niid.go.jp
所在地 : 162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1
U R L : <https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-imm.html>

上滝 隆太郎 E-mail : kotaki-r@niid.go.jp
所在地 : 162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1
U R L : <https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-imm.html>

Abstract

SARS-CoV-2 変異株の中には、スパイク受容体結合ドメイン(RBD)に変異を有し、中和抗体から逃避して抵抗性を示すものが存在する。中でもベータおよびオミクロン変異株は、BNT162b2 mRNA ワクチン被接種者が獲得した中和抗体に強い抵抗性を示す。3回目の追加ワクチン接種またはブレイクスルー感染により免疫が再活性化すると、誘導される中和抗体の交差性が改善し、オミクロン株にも一定の効果を有するものの、その要因は不明である。今回われわれは、mRNA ワクチンの2回目接種後に、RBD 結合メモリー B 細胞サブセットの細胞構成と、SARS-CoV-2 変異株に対する抗体結合および中和活性を経時的にプロファイリングした。mRNA ワクチンの2回接種により、ベータおよびオミクロン株に対して交差中和活性の低い中和抗体が誘導されたが、接種後4.9ヵ月まで交差性が時間とともに拡大した。一方、休止表現型を有するRBD 結合IgG⁺メモリー B 細胞サブセットは、最初から3分の1以上がベータおよびオミクロン株に結合するB細胞受容体を保有するとともに、経時的に交差性を拡大させることが判明した。その結果、このメモリー B 細胞サブセットを *in vitro* で刺激すると、ベータおよびオミクロン株を中和できる抗体が分泌された。メモリー B 細胞が交差中和活性を有するB細胞抗原受容体を保存するという現象は、追加のブースター接種またはブレイクスルー感染後にオミクロン中和抗体が顕著に誘導されるという免疫現象を理解する要因の一つと考えられる。



国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター

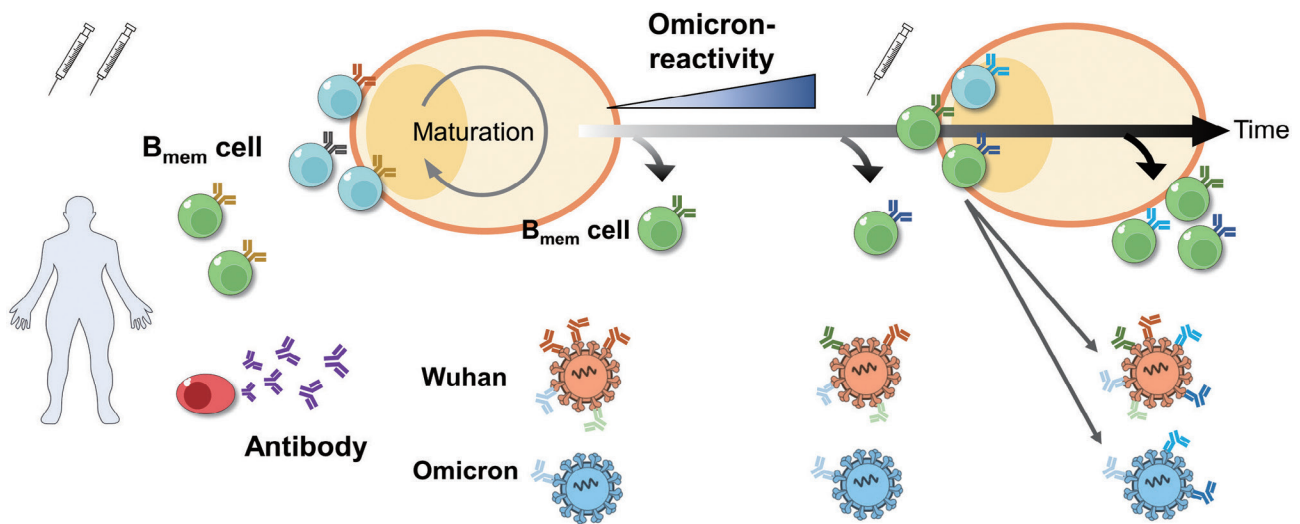
当研究センターは、多種多様なバックグラウンドをもつメンバーからなっており、免疫学以外にも、ウイルス学・構造生物学・情報生物学といった多角的な視点から、特にウイルス感染症に対する治療薬やワクチンの開発に関わる研究を精力的に行っています。研究対象もSARS-CoV-2のみならず、インフルエンザウイルス・肝炎ウイルス・デングウイルス・狂犬病ウイルスなど多岐にわたっており、隔週で行われている全体ミーティングでは様々なプロジェクトの話を聞くことができ、とても充実した研究生活を送っています。今後も、このように多様な視点から研究を進め、様々な感染症に対する治療薬・ワクチンの開発に貢献していきたいと考えています。このような研究にご興味のある方はぜひご一報ください。

ワクチン接種におけるメモリー B細胞の進化

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による COVID-19 パンデミックは、2023 年初めの時点でいまだ収束していません。その一因として、度重なる変異ウイルスの出現があげられます。中でも、2021 年 11 月に検出されたオミクロン株はそれまでに同定されていた変異株と比べて持っている変異の数が格段に増え、ワクチン接種によって誘導された中和抗体から強く逃避することが問題となりました。当時、日本に先駆けて米国などではワクチンの 3 回目接種が始まりつつあり、ワクチン接種 2 回目ではほとんど誘導されていなかったオミクロン株に対する中和抗体価がワクチン 3 回目接種により検出可能なレベルまで誘導されることが、いくつかの研究グループから報告されました。

ワクチン接種により誘導される液性免疫応答に重要な働きをもつ因子として、中和抗体とメモリー B 細胞があげられます。本研究では、ワクチンを 2 回接種したヒトのこれら液性免疫応答について解析した結果、他の報告と同様に 2 回目接種後の血中の抗体はオミクロン株に対してほとんど中和活性を示さない一方で、メモリー B 細胞の中にはオミクロン株に反応し中和できるクローンが含まれていることを見出しました。また、このようなオミクロン株反応性のメモリー B 細胞は、ワクチン接種後時間が経つとともに増加することも明らかとなりました。ワクチン 3 回目接種では、これらのオミクロン株反応性メモリー B 細胞が活性化されて抗体を産生することにより、血中にオミクロン株に対する中和抗体が検出されるようになると考えられます (図)。これらのワクチンはすべて変異のない武漢株をベースとしたもので、メモリー B 細胞は遭遇したことのない変異ウイルスに対しても反応性の幅を広げるように進化していくことが示唆されました。

本研究により、SARS-CoV-2 ワクチン接種によって誘導される液性免疫応答において、特にウイルス変異株に対する防御応答にメモリー B 細胞が重要な働きをすることが明らかとなりました。今後、このような変異株反応性メモリー B 細胞がどのように誘導され、またどのような性質を持っているか解析していくことにより、ウイルスの変異に対応するワクチンの開発につながると期待されます。



図：SARS-CoV-2 ワクチン接種により誘導される液性免疫応答

本研究により、ワクチン接種により誘導される液性免疫のうち、メモリー B 細胞がオミクロン変異株に対する反応性を獲得し、その後のオミクロン株に対する応答に重要な働きをすることが明らかとなった。



老化肝星細胞からのガスダーミンDを介したIL-33放出が肥満関連肝細胞がんを促進する

Gasdermin D-mediated release of IL-33 from senescent hepatic stellate cells promotes obesity-associated hepatocellular carcinoma



大谷 直子 Naoko Ohtani

大阪公立大学大学院 医学研究科 病態生理学 教授

山岸 良多 Ryota Yamagishi

大阪公立大学大学院 医学研究科 病態生理学 助教

左から大谷 直子、山岸 良多

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

Contact

大谷 直子 E-mail: naoko.ohitani@omu.ac.jp 所在地: 545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

U R L: <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/pathophysiology/>

山岸 良多 E-mail: yamagishi.ryota@omu.ac.jp 所在地: 545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

U R L: <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/pathophysiology/>

Abstract

細胞老化を起こした細胞は長期的には、細胞老化随伴分泌現象 (SASP) と呼ばれる様々な分泌タンパク質を産生する現象 (セクレトーム) がみられる。SASP 因子については、その誘導機構が主に研究されているが、SASP 因子の放出機構や、SASP 因子が生体内の様々な状況において腫瘍形成にどのような影響を及ぼすかは依然として不明であった。本研究は、高脂肪食摂取による肥満誘導性肝細胞がんのマウスモデルを用いて、細胞老化した肝星細胞から、ガスダーミンD (Gasdermin D: GSDMD) のN末端切断体により細胞膜上に形成された小孔を介して、インターロイキン-1 β (IL-1 β) および IL-1 β 依存性 IL-33 を含む SASP 因子が放出される機構を示した論文である。まず、われわれは IL-33 の発現が、腫瘍微小環境において IL-1 β 依存的に細胞老化した肝星細胞で高度に誘導されることを見出した。IL-33 と IL-1 β の放出はいずれも、高脂肪食を与えたマウスの肝組織に移行・蓄積したグラム陽性腸内細菌の細胞壁成分であるリポタイコ酸 (LTA) がトリガーとなって引き起こされ、LTA により発現誘導されるカスパーゼ-11 によって切断された GSDMD のN末端が形成した細胞膜上の小孔を介して、これらの因子は放出された。肝星細胞から放出された IL-33 は、肝腫瘍微小環境において、IL-33 受容体である ST2 陽性の Treg 細胞に結合して活性化し、抗腫瘍免疫を抑制するために肝がんの進展を促すことを示した。またさらに、ヒト NASH 関連肝がん腫瘍部の肝星細胞においても、GSDMD のN末端切断体の蓄積が検出された。このことは、ヒト NASH 関連肝がんの一部においても同様の機構が関与している可能性を示唆する。以上の結果から、腫瘍微小環境における細胞老化した肝星細胞からの SASP 因子の放出機構と、それによる肥満関連肝がんの進展促進機構の一端が明らかになった。さらに、本研究の結果は、GSDMD を介した細胞膜上の小孔形成に対する阻害剤が肝がんの治療薬となる可能性を示している。



大阪公立大学大学院 医学研究科 病態生理学 大谷研究室

大谷研では、これまで細胞老化と SASP の研究を専門とし、生体におけるこれらの役割とその分子機構の解明を目指して研究を行ってきました。本研究室では、細胞老化と SASP 研究につながる腸内細菌叢研究や組織微小環境の免疫学、個体老化の研究、またこれらに関連するバイオインフォマティクス解析など、マウス個体やヒト検体、個体から単離した細胞の解析を中心に、細胞老化・個体老化・SASP の未解明の部分の解明すべく、皆一丸となって研究しています。

腸内細菌構成成分がSASP 因子放出と肝がん進展を引き起こす

現在、がんの発症・進展においては、がん細胞そのものだけでなく免疫細胞や線維芽細胞などの周辺細胞が作る「がん微小環境」の重要性が認識されています。筆者らの研究グループはこれまで、脂肪肝を素地とするNASH関連肝がんにおいて、肝星細胞と呼ばれる線維芽細胞が細胞老化を引き起こし、それに伴いサイトカインやケモカインなどの分泌因子を放出する現象、すなわち「細胞老化随伴分泌現象 (SASP)」が生じることで、がんの増殖が促進されることを見出してきました (Yoshimoto *et al. Nature* 2013;499 (7456):97-101; Loo *et al. Cancer Discovery* 2017;7 (5):522-538)。このSASPについては、がん以外にも様々な加齢性疾患との関連が指摘され、SASP因子の誘導機構の研究が多く進められてきました。一方で、SASP因子が老化細胞からどのようなメカニズムで細胞外へ放出されるのか、また放出されたSASP因子がどのように周辺細胞に作用し、がんを進展させるかといった詳細な分子機構は不明のままでした。

本研究で筆者らは、高脂肪食給餌の肝がんモデルマウスにおいて、高脂肪食摂取により増加したグラム陽性腸内細菌由来の細胞壁成分であるリポタイコ酸 (Lipoteichoic acid : LTA) が、腸から吸収され肝臓に移行し、肝臓に多く蓄積することを見出しました。そこで、SASP因子の放出機構を明らかにするため、肝がん腫瘍部から単離したばかりのフレッシュな老化肝星細胞にLTAを添加し、肝臓内環境を模倣する培養実験を行いました。その結果、LTAがトリガーとなり、細胞老化を起こした肝星細胞の細胞膜上に、ガスダーミンDというタンパク質のN末端領域 (GSDMD-N) が重合することで小孔が形成され、その小孔を通じてSASP因子のIL-1 β やIL-33が細胞外へと放出されることを明らかにしました。さらに、細胞外へと放出されたIL-33は、その受容体であるST2が発現する制御性T細胞に作用し活性化することで、抗腫瘍免疫能を抑制し、肝がんを進展させることを明らかにしました。

本研究では、抗酒癖剤として知られる既存の薬剤ジスルフィラムが、老化肝星細胞のGSDMD-Nによる小孔からのIL-33の放出を抑える阻害剤として働くことを確認し、肥満関連肝がんモデルマウスにおいて抗腫瘍作用を確認しています。また、GSDMD-N端特異的抗体を用いた組織染色により、ヒトのNASH関連肝がんの腫瘍部に存在する肝星細胞においてもGSDMD-Nの形成を確認し、マウスモデルで認めた現象がヒトNASH関連肝がんでも生じている現象である可能性を示しています。これらの結果から、今後GSDMDを含めSASP因子の放出機構を標的とし、その制御を目的とする研究が、脂肪肝を素地とする肝がんの新たな予防・治療法の開発につながると期待されます。

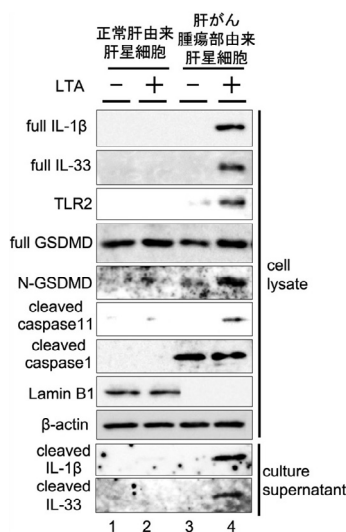


図1：肝がん腫瘍部由来の老化肝星細胞は、LTAをトリガーとしてSASP因子を放出する

通常食給餌マウス正常肝組織および高脂肪食給餌マウス肝がん腫瘍部から肝星細胞を単離し、LTA添加条件下で培養したところ、腫瘍部由来の肝星細胞でGSDMD-Nの形成とSASP因子の放出が確認された。

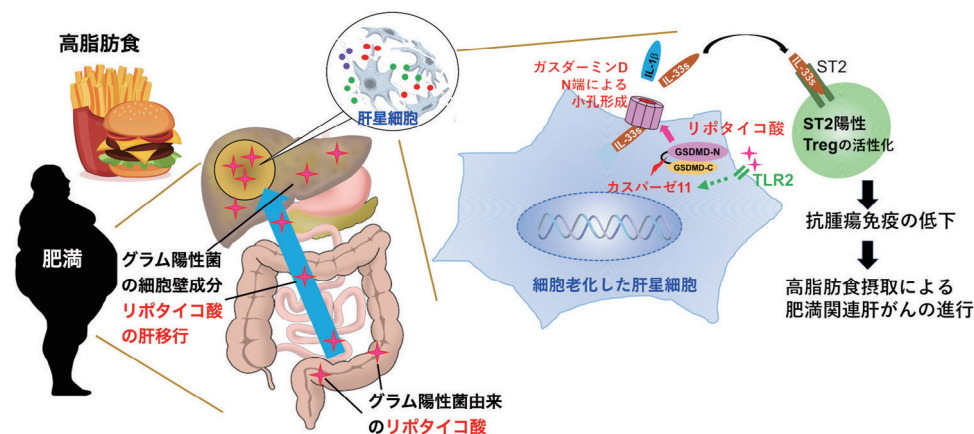


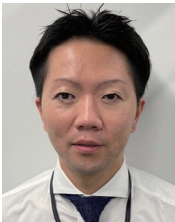
図2：本研究の概要図

肝臓内に蓄積したリポタイコ酸の刺激により形成されたGSDMD-Nによる小孔を通じて、SASP因子IL-33が細胞外へ放出され、受容体であるST2を介してTreg細胞を活性化し、抗腫瘍免疫を抑制する。



腸上皮の HVEM は上皮内 T 細胞の生存を維持して 宿主の保護に寄与する

Epithelial HVEM maintains intraepithelial T cell survival and contributes to host protection



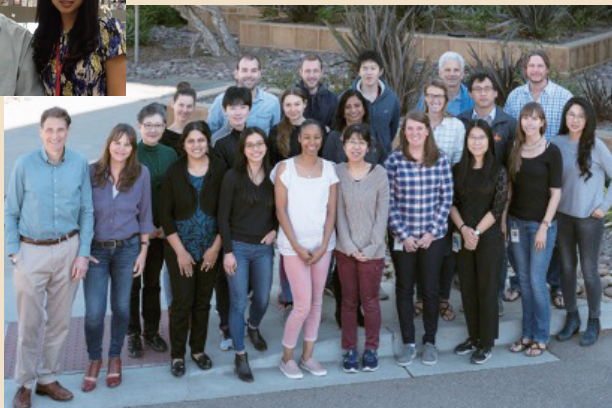
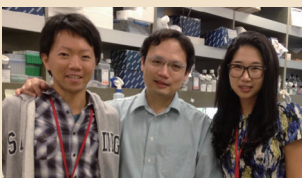
高橋 大輔 Daisuke Takahashi
Postdoctoral Fellow, La Jolla Institute for Immunology
(現 慶應義塾大学 薬学部 薬科学科 生化学講座 専任講師)

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

Contact E-mail : takahashi-di@pha.keio.ac.jp
所在地 : 105-8512 東京都港区芝公園 1-5-30
U R L : <https://www.pha.keio.ac.jp>

Abstract

上皮内 T 細胞 (IET) は、腸上皮細胞およびその下にある基底膜と密接に接触しており、侵襲性病原体を検出する。腸上皮細胞と基底膜が、定常状態または感染後の IET の生存および機能にどのような影響を及ぼすかは不明である。TNF 受容体スーパーファミリーのメンバーであるヘルペスウイルス侵入メディエーター (HVEM) は、腸上皮細胞に恒常的に発現しており、病原性細菌からの防御に重要である。今回われわれは、定常状態において HVEM リガンドである LIGHT が上皮 HVEM に結合すると、小腸の IET の生存が促進されることを示した。RNA-seq および上皮オルガノイドへの HVEM リガンドの添加により、HVEM は上皮における基底膜タンパク質の合成を増加させることが示され、その中には、IET に発現する β_1 インテグリンと結合するコラーゲン IV が含まれた。そこでわれわれは、IET の生存は β_1 インテグリンのコラーゲン IV への結合に依存することを提案し、 β_1 インテグリンとコラーゲン IV の相互作用が、*in vitro* で IET の生存を支持することを示した。さらに、T リンパ球による β_1 インテグリンの発現が欠損すると、*in vivo* で $\text{TCR}\alpha\beta^+$ IET が減少した。生体内顕微鏡検査により、上皮 HVEM が存在しない状態では IET のパトロール運動が減少することが示された。上皮 HVEM、HVEM リガンド、または β_1 インテグリンのいずれかを欠損したマウスでは、数と運動の減少によって起こりうる結果として、サルモネラ菌 (*Salmonella enterica*) に対する防御反応が低下した。したがって、定常状態および感染後の IET は、上皮細胞に発現する HVEM に依存して、上皮細胞によるコラーゲン IV の合成を促進した。コラーゲン IV は IET 上の β_1 インテグリンと結合し、これが、IET の維持および粘膜免疫における防御機能にとって重要であった。



ラホヤ免疫研究所 (LJI) での 研究生活

LJI は米国カリフォルニア州のサンディエゴ郊外ラホヤにある、免疫学研究に特化した研究所です。ラホヤはスペイン語で「宝石」を意味するそうですが、その名に相応しい輝くような海岸線が特徴です。LJI は故石坂公成先生を含む日本人によって設立された経緯から、著者が 2012 年から 2015 年までに所属していた Mitchell Kronenberg 研究室には、歴代日本人研究者も多く在籍していました。LJI は UCSD の敷地内に立地しており、ラホヤには他にもスクリプス研究所、ソーック研究所を始めとして、多くの研究所とバイオテック企業が集積しています。研究環境としては大変魅力的なことは言うまでもありませんが、周囲にはブルワリーが多く存在していることから、特に IPA などのビール好きには堪らない環境です。

腸上皮細胞と腸上皮内リンパ球の新たな相互作用メカニズム

腸上皮内リンパ球 (IEL) は、体内で最大のリンパ球集団の1つです。腸上皮細胞 (IEC) 間の基底膜上に積極的にパトロールすることで、栄養吸収、腸上皮バリアの維持、創傷修復、および病原体からの保護に重要であると考えられています。IELには少数の自然リンパ球が含まれますがほとんどはT細胞で、上皮内T細胞 (IET) と呼称されます。IETは、発生と抗原認識に基づいて、自然IETと誘導IETの2グループに分類されます。誘導IETは、 $\alpha\beta$ T細胞受容体 (TCR) と、TCRシグナル伝達を促進するTCR補助受容体の1つであるCD4またはCD8 $\alpha\beta$ を発現する組織常駐記憶細胞です。自然IETは、 $\alpha\beta$ TCRまたは $\gamma\delta$ TCRのいずれかを発現しますが、TCR補助受容体の発現を欠いています。自然IETの機能は完全には解明されていませんが、宿主防御と損傷した上皮の修復に関与していることが知られています。IETの腸上皮層での維持に重要な因子は、AhRやIL-15などいくつか知られていましたが、その全容は未だに不明でした。

HVEMは、IECとIETの双方に発現するTNFスーパーファミリーのメンバーです。腸管における感染や炎症の状態、腸上皮バリアや粘膜免疫の調節に重要です。本研究では、小腸上皮細胞が発現するHVEMが、自然IETの生存や、定常状態でのパトロール機能、および病原菌への応答に重要な役割を果たしていることを見出しました。HVEM遺伝子をIEC特異的に欠損させたマウスでは、自然IETの生存やパトロール機能が顕著に減弱していました。HVEMのリガンドであるLIGHT遺伝子を欠損したマウスが同様の表現型を示したことから、IET側が発現するLIGHTがHVEMを介してIECを刺激している可能性が示唆されました。IECを解析したところ、HVEMの欠損によって様々な細胞外マトリクスタンパク質の発現が減少しており、著者らは特にIV型コラーゲンに着目しました。IV型コラーゲンは、自然IETが発現する $\alpha_1\beta_1$ インテグリンのリガンドであることが知られています。T細胞特異的に β_1 インテグリン遺伝子を欠損させたマウスでは、自然IETの生存能力が減弱していました。また、サルモネラ感染に対しても感受性が高いことがわかりました。本研究によって、IECがHVEMを介してIETからLIGHTの刺激を受容することでIV型コラーゲンの発現を増加させ、 $\alpha_1\beta_1$ インテグリンを発現する自然IETの生存やパトロール機能をサポートする恒常性回路があることが初めて明らかになりました。

本研究は、自然IETがどのように腸上皮層に維持されているのか、の一端を明らかにしたものです。今後の研究の進展によって、近接して存在するIECとIETが協調し、互いの機能を維持するHVEM-LIGHT以外の回路が存在することが発見されることを希望しています。腸は、全身の様々な組織における疾患の発生源とも考えられており、腸の恒常性を維持する上でIECとIETの協調関係の全容を明らかにすることが、重要と考えられます。

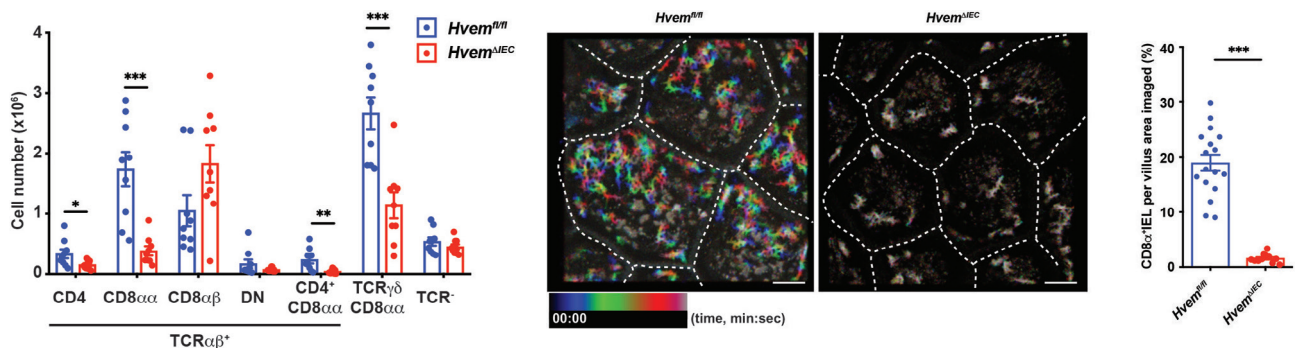


図1：HVEM欠損による自然IETの減少とパトロール機能の低下

腸上皮細胞特異的にHVEM遺伝子を欠損させたマウスでは、 $\alpha\beta$ TCRまたは $\gamma\delta$ TCRを発現する自然IETが小腸上部で著明に減少していた。また、小腸絨毛の生体内イメージングを実施したところ、IETのパトロール機能も大きく低下していた。

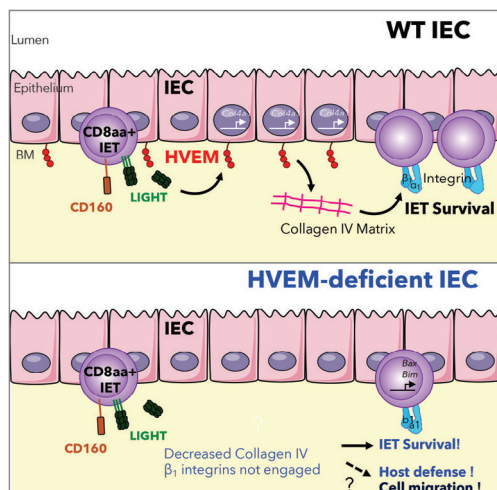


図2：HVEM-LIGHTによる自然IET維持機構の模式図

IECがHVEMを介してIETからLIGHTの刺激を受容することでIV型コラーゲンの発現が増加し、 $\alpha_1\beta_1$ インテグリンを発現する自然IETの生存やパトロール機能をサポートする恒常性回路が機能していると考えられる。



BATFはヒト腫瘍において制御性T細胞の活性化プログラムをエピジェネティックかつ転写的に制御する

BATF epigenetically and transcriptionally controls the activation program of regulatory T cells in human tumors



左から板橋 耕太、西川 博嘉、入江 拓磨

板橋 耕太 Kota Itahashi

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 研究員

入江 拓磨 Takuma Irie

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 研究員

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

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

Contact

板橋 耕太 E-mail : kitaash@ncc.go.jp 所在地 : 104-0045 東京都中央区築地5-1-1
入江 拓磨 E-mail : tirie@east.ncc.go.jp 所在地 : 277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1
西川 博嘉 E-mail : hnishika@ncc.go.jp 所在地 : 104-0045 東京都中央区築地5-1-1
U R L : https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/cancer_immunology/index.html

Abstract

制御性T(Treg)細胞は、担癌宿主において有効な抗腫瘍免疫を抑制することから、がん免疫療法における有望な標的となっている。腫瘍免疫におけるTreg細胞の重要性にもかかわらず、腫瘍微小環境(TME)におけるTreg細胞の分化過程とエピジェネティックプロファイルについてはほとんど知られていない。今回われわれは、ヒト肺癌のTMEにおけるTreg細胞が、CD8⁺ T細胞、非制御性CD4⁺ T細胞、および末梢Treg細胞とはまったく異なるオープンクロマチンプロファイルを有することを示した。RNA、ATAC、シングルセルRNAおよびシングルセルATACシークエンシングを含む統合的解析により、BATF、IRF4、NF- κ B、NR4Aが、TMEにおけるTreg細胞分化の重要な転写因子であることを明らかにした。特にBATFが、Treg細胞の活性化に関連する遺伝子発現をエピジェネティックに制御し、腫瘍浸潤Treg細胞の分化を促進する重要な転写因子であることを見出した。シングルセルシークエンシングにより、組織常在Treg細胞と腫瘍浸潤Treg細胞は、BATF依存的に分化と活性化の共通経路をたどることも示された。マウスモデルでは、BATF欠損によってTreg細胞の腫瘍浸潤能が低下し、抗腫瘍免疫応答の抑制の低下のために腫瘍増殖が顕著に抑えられた。臨床検体の解析では、BATFの高発現は肺癌、腎癌、悪性黒色腫の予後不良と関連していた。今回の研究で、TMEにおけるTreg細胞の特異的なクロマチンリモデリングおよび分化プログラムが明らかになったが、得られた知見はTreg細胞を標的とする治療開発に有用である。



免疫研究とゲノム研究を融合した免疫ゲノム研究

私たちの研究室では、実験室から臨床現場で生じる疑問まで、幅広い免疫学の研究テーマを対象に、免疫解析とゲノム解析を融合した免疫ゲノム研究を進めています。患者さんからご提供いただいた試料を解析するとともに、マウスモデルなどでの検討と検証を進め、将来的な臨床応用を目指した研究を展開しています。本研究にご協力くださった患者さんご家族、臨床の先生方に、改めて深く感謝申し上げます。

腫瘍組織内の制御性T細胞の特徴とその活性化機序について

抗腫瘍免疫で主要な役割を担っているCD8⁺ T細胞は、腫瘍や慢性感染の環境下では、持続的なT細胞受容体刺激などによって疲弊状態と呼ばれる特徴的な状態へ分化していくことが知られており、そのクロマチンリモデリングを伴う分化プロセスについても詳細に明らかになりつつあります。一方で、癌組織内には抑制性の免疫細胞である制御性T (Treg) 細胞も豊富に浸潤しており、CD8⁺ T細胞などの抗腫瘍免疫応答を抑制しています。しかし、癌組織内のTreg細胞と末梢血中のTreg細胞の違いや、Treg細胞が癌組織内で活性化・分化していく機序に関しては多くの点が未解明のままでした。

癌組織内のTreg細胞の特徴を明らかにするために、ヒトの肺癌組織と末梢血から、Treg細胞および非制御性CD4⁺ T細胞、CD8⁺ T細胞のナイーブ/エフェクター分画をそれぞれ採取し、RNA-seq/ATAC-seqにて各々の分画におけるT細胞の遺伝子発現、オープンクロマチン構造を解析しました。その結果、肺癌組織内のTreg細胞は、癌組織内の他のT細胞分画や末梢血のTreg細胞のいずれとも異なるクロマチン構造と遺伝子発現制御機構を有していることが明らかになりました。さらに詳細に解析するため、シングルセルRNA-seq/ATAC-seqを用いて、血液、正常肺組織、肺癌組織内のTreg細胞の解析を進めたところ、肺癌組織内のTreg細胞は、さらに複数の特徴的な分子発現を示す細胞集団に分類することができ、多様な細胞集団の集合であることが示されました。一方で、肺癌組織と正常肺組織のTreg細胞が、遺伝子発現プロファイルやクロマチン構造を一部共有することも明らかになりました。シーケンシングデータから、ヒトの肺癌組織内のTreg細胞の活性化やそのクロマチン構造の再構築に、転写因子のBATFが関わっている可能性が示されたため、担癌マウスモデルを用いてBATFの機能を検討しました。BATF 遺伝子の欠損によって、マウスの腫瘍局所におけるTreg細胞の数や抑制活性が有意に低下し、その特徴的なクロマチン構造も失われました。Treg細胞特異的にBATFを欠損(*Batf^{fl/fl} Foxp3^{EGFP-cre-ERT2}*)させたところ、腫瘍の増殖が著明に低下しました。以上から、癌組織内でTreg細胞がその特徴的なクロマチン構造を構築して増殖・活性化するために、BATFが必須であることが見出されました。

本研究では、CD8⁺ T細胞と同様にTreg細胞も肺癌組織内で特徴的なクロマチン構造に再構築されていること、また転写因子のBATFがそのクロマチン構造の再構築に重要であり、腫瘍浸潤Treg細胞の活性化プログラムのコアを担っていることを明らかにしました。血液、正常肺組織、肺癌組織内に存在するTreg細胞の詳細な解析から得られた結果は、肺癌組織内のTreg細胞を標的とするがん免疫療法の開発のみならず、Treg細胞が発症に関わる自己免疫性疾患の病態の理解から治療への応用まで、様々な医学研究に展開されることが期待されます。

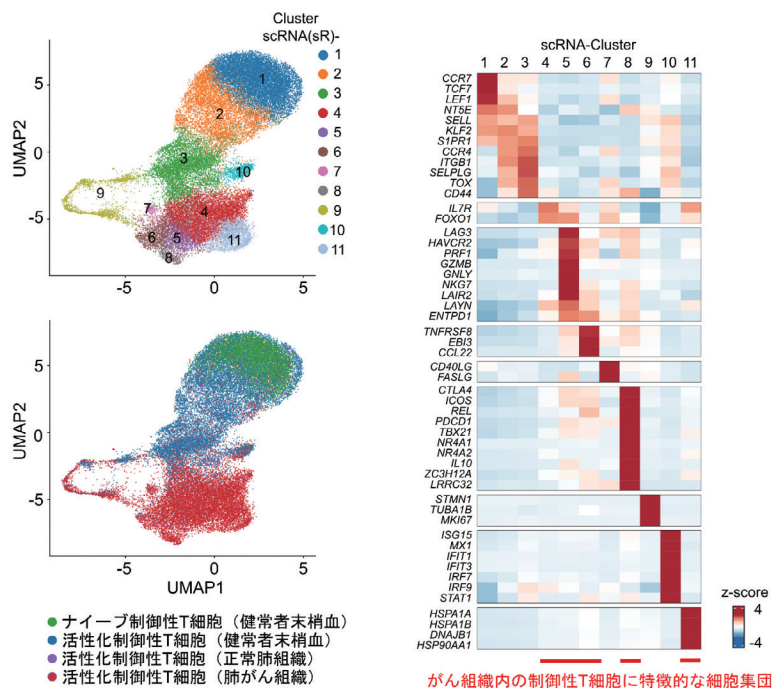


図1：制御性T細胞のシングルセルRNA-seq

血液、正常肺組織、肺癌組織内の制御性T細胞のシングルセルRNA-seqを実施し、癌組織内の制御性T細胞がさらに多様な細胞集団に細分類できることを明らかにした。

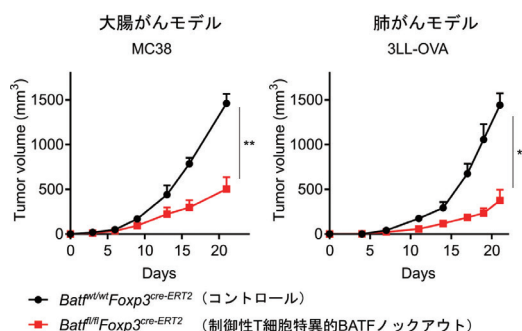


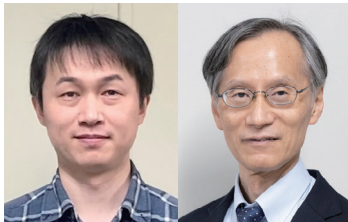
図2：制御性T細胞特異的なBATFノックアウトが腫瘍増殖に及ぼす影響

Batf^{fl/fl} Foxp3^{EGFP-cre-ERT2} および *Batf^{wt/wt} Foxp3^{EGFP-cre-ERT2}* マウスに、大腸癌細胞株MC-38あるいは肺癌細胞株3LL-OVAを皮下移植した。Treg細胞特異的にBATFをノックアウトすることによって、腫瘍の増殖が抑制されることが示された。



循環型 iNKT 細胞サブセットが 抗腫瘍免疫と抗ウイルス免疫を仲介する

A circulating subset of iNKT cells mediates antitumor and antiviral immunity



左から崔 廣為、生田 宏一

崔 廣為 Guangwei Cui

京都大学 医生物学研究所 免疫制御分野 助教

生田 宏一 Koichi Ikuta

京都大学 医生物学研究所 免疫制御分野 教授

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

Contact

崔 廣為 E-mail: cui@infront.kyoto-u.ac.jp 所在地: 606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 53

U R L: <https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/laboratory/lab07/>

生田 宏一 E-mail: ikuta.koichi.6c@kyoto-u.ac.jp 所在地: 606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 53

U R L: <https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/laboratory/lab07/>

Abstract

インバリアントナチュラルキラー T (iNKT) 細胞は、脂質抗原を認識する一群の自然免疫様 T リンパ球である。これらは組織に常在し、全身および局所の免疫調節に重要であると考えられている。iNKT 細胞の不均一性を検討するために、胸腺と末梢組織における iNKT 細胞の特性を再解析した。胸腺の iNKT 細胞を、ナチュラルキラー細胞受容体 CD244 とケモカイン受容体 CXCR6 の発現によって 3 つの亜集団に分画し、C0 (CD244⁻CXCR6⁻)、C1 (CD244⁻CXCR6⁺)、C2 (CD244⁺CXCR6⁺) iNKT 細胞と名付けた。C0 iNKT 細胞からの C2 iNKT 細胞の発生と成熟は、胸腺上皮細胞によって産生される IL-15 に厳密に依存していた。C2 iNKT 細胞は高レベルの IFN- γ とグランザイムを発現し、より NK 細胞に近い特徴を示した一方、C1 iNKT 細胞はより T 細胞に近い特徴を示した。C2 iNKT 細胞は、マイクロバイオームと加齢の影響を受けているとともに、胸腺における自己免疫調節因子 AIRE の発現も抑制していた。末梢組織では、通常の組織常在性 C1 iNKT 細胞とは異なり、C2 iNKT 細胞は循環性の動態を示した。機能的には、C2 iNKT 細胞は、抗腫瘍免疫を増強することによってマウスをメラノーマ細胞の腫瘍転移から保護し、インフルエンザウイルス感染に対する抗ウイルス免疫応答を促進した。さらに、マウス C2 iNKT 細胞に相当する細胞として、高い細胞傷害性を有するヒト CD244⁺CXCR6⁺ iNKT 細胞を同定した。したがって本研究は、通常の組織常在性 iNKT 細胞とは異なる、NK 細胞様の性質を有する循環型 iNKT 細胞サブセットの存在を明らかにしている。



免疫学のフロンティアを目指して

免疫系を構築し維持するサイトカインである IL-7 と IL-15 の機能解析から、自然リンパ球 (NK 細胞・ILC) や自然免疫様リンパ球 (NKT 細胞・ $\gamma\delta$ T 細胞・MAIT 細胞) が想定以上に多様性を持つ集団であることがみえてきました。これらの細胞集団が精緻な役割分担を行い、適応免疫への橋渡しをしている全体像が浮かび上がっています。また、私たちの研究室では、IL-7 による脂肪組織と筋肉の恒常性の維持、糖質コルチコイドによる免疫賦活作用、免疫系と免疫疾患における性差の機序、免疫系の概日制御など、免疫系と種々の生体システムとの境界領域に関する研究も展開しています。これらの研究から、医学・生物学における普遍的な原理・原則を明らかにすることを目指しています。

新たな循環型iNKT細胞サブセットを発見

インバリアントナチュラルキラー T (iNKT) 細胞は、免疫応答の初期にサイトカインや細胞傷害分子を迅速かつ大量に産生し、自然免疫と適応免疫を橋渡しする自然免疫様リンパ球です。これまでiNKT細胞は組織常在性リンパ球として知られ、がん、感染症、慢性炎症および自己免疫疾患などの様々な疾患に関係しています。そのため、iNKT細胞は免疫細胞治療における有用な細胞の一つとして注目されています。一方、IL-15はiNKT細胞の分化、維持および応答に重要なサイトカインです。私たちはこれまでに、IL-15遺伝子座に蛍光タンパク質遺伝子をノックインしたマウスを作成し、様々な組織におけるIL-15産生細胞を同定しました(Cui *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(5):1915-20)。しかし、生体内の各IL-15産生細胞がどのようにiNKT細胞の分化、局在および機能を制御しているかは不明でした。

本研究では、マウス胸腺内iNKT細胞をNK細胞受容体CD244(2B4)とケモカイン受容体CXCR6を用い、新たにCD244⁺CXCR6⁺iNKT細胞(C2 iNKT細胞)、CD244⁻CXCR6⁺iNKT細胞(C1 iNKT細胞)およびCD244⁻CXCR6⁻iNKT細胞(C0 iNKT細胞)に分画できることを見出しました。また、胸腺上皮細胞特異的なIL-15欠損マウスにおいてC2 iNKT細胞がほぼ消失していたことなどから、胸腺上皮細胞が産生するIL-15がC0 iNKT細胞からC2 iNKT細胞への分化に必須であることを明らかにしました(図1A)。さらに、網羅的遺伝子発現解析などにより、C1 iNKT細胞はT細胞に近い性質を持っているのに対し、C2 iNKT細胞はIFN- γ などのサイトカインやグランザイムなどの細胞傷害分子を強く発現しNK細胞に近い特徴を示しました。また、C2 iNKT細胞が加齢や腸内細菌の影響により変動することや、免疫寛容に関係する転写因子であるAIREの発現調節に関わっていることがわかりました。さらに、パラビオーシス実験により、C2 iNKT細胞はこれまで知られていた組織常在性のC1 iNKT細胞と異なり、全身循環性のiNKT細胞サブセットであることを見出しました(図1B)。機能面では、メラノーマ細胞の肺転移やインフルエンザウイルスの気道感染などの実験により、C2 iNKT細胞が抗腫瘍免疫と抗ウイルス感染免疫において重要な役割を果たしていることを明らかにしました。最後に、ヒト末梢血中においても、マウスと同様な細胞傷害活性の高いCD244⁺CXCR6⁺iNKT細胞が存在することを発見しました。

本研究では、胸腺IL-15に強く依存するC2 iNKT細胞が新規の循環型iNKT細胞であることを発見し、抗腫瘍免疫と抗ウイルス免疫に重要な働きをしていることを明らかにしました(図2)。本研究により、iNKT細胞の不均一性に新しい理解をもたらし、循環型と組織常在型の2種類の集団が協働することで、iNKT細胞がより効率的な免疫応答を引き起こす可能性を提示しました。今後、循環型iNKT細胞のより詳細な機能解析が進むこと、ならびに、がん治療においてiNKT細胞を標的とする効果が高い細胞療法の確立につながることを期待されます。

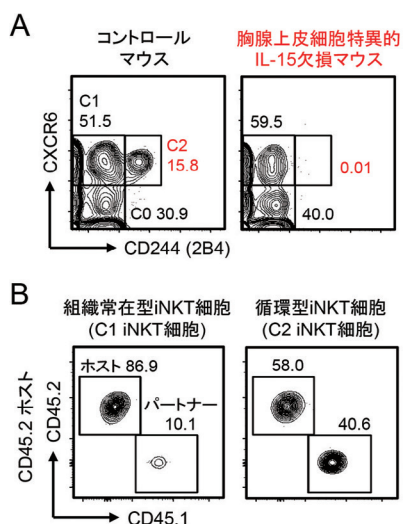


図1: C2 iNKT細胞の生体内分化と動態

(A) 胸腺上皮細胞由来IL-15欠損マウスの胸腺におけるC2 iNKT細胞の消失

(B) パラビオーシス実験における、ホストマウスの肺にみられるパートナー由来iNKT細胞の割合

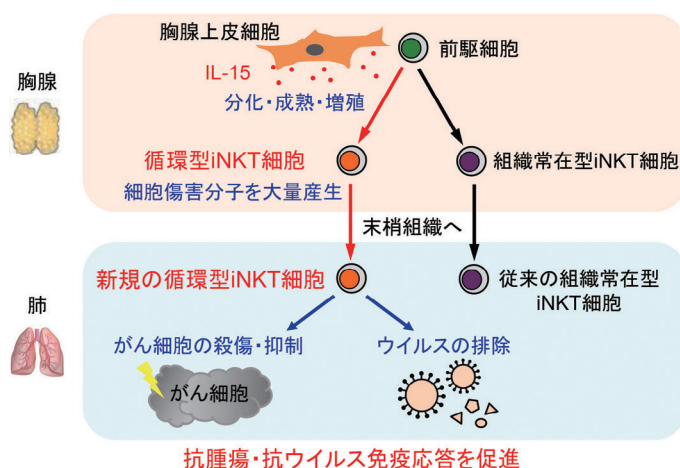


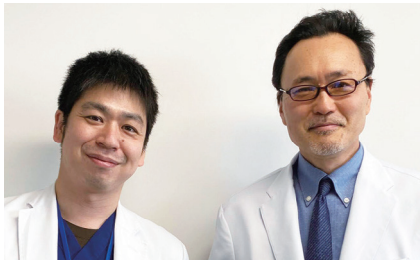
図2: 循環型iNKT細胞は抗腫瘍・抗ウイルス免疫応答を促進する

循環型iNKT細胞は、胸腺の髄質上皮細胞由来のIL-15により分化が誘導され、メラノーマ細胞の肺転移やインフルエンザウイルスの感染に対して強い防御作用を持つ。



黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の皮膚への定着が 好中球活性化と IL-23/IL-17 軸を介して SLE 様の自己免疫性炎症を促進する

Staphylococcus aureus skin colonization promotes SLE-like autoimmune inflammation via neutrophil activation and the IL-23/IL-17 axis



照井 仁 Hitoshi Terui

東北大学大学院 医学系研究科 皮膚科学分野 博士課程
(現 東北大学病院 皮膚科 助教)

山崎 研志 Kenshi Yamasaki

東北大学医学部 臨床教授 (皮膚科学)

左から照井 仁、山崎 研志

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

Contact

照井 仁 E-mail: hitoshiterui@derma.med.tohoku.ac.jp
所在地: 980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
U R L : <https://researchmap.jp/hitoshiterui>

山崎 研志 E-mail: kyamasaki@med.tohoku.ac.jp
所在地: 980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
U R L : https://researchmap.jp/Kenshi_Yamasaki

Abstract

全身性エリテマトーデス (SLE) は、皮膚、腎臓、骨、脳などの様々な器官の炎症と自己抗体の存在を特徴とする自己免疫疾患である。SLE の原因は完全には解明されていないが、環境要因、遺伝的要因、ホルモン因子などの要因が SLE の病因に重要な役割を果たすと考えられている。環境因子の中でも、細菌叢は様々な自己免疫疾患の発症に関連している。鼻腔および消化管の細菌叢は SLE の発症に関与しているが、皮膚細菌叢の影響は依然として不明である。今回われわれは、上皮細胞特異的 $I\kappa B\zeta$ 欠損 ($Nfkbiz^{\Delta K5}$) マウスが、皮膚表面の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 生着量の増加を伴う皮膚炎症を自然発症することを示した。 $Nfkbiz^{\Delta K5}$ マウスの皮膚に黄色ブドウ球菌を塗布すると、 $Nfkbiz^{\Delta K5}$ マウスでは SLE 関連自己抗体として抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体が産生され、IgG 沈着を伴う糸球体腎炎を発症した。黄色ブドウ球菌の皮膚への塗布により、 $Nfkbiz^{\Delta K5}$ マウスの皮膚においていくつかの抗菌ペプチドの発現が低下しているために、皮膚へのブドウ球菌定着数が有意に増加していることを示した。この黄色ブドウ球菌の皮膚への定着は、カスパーゼを介する表皮細胞のアポトーシスにより好中球活性化を促進し、樹状細胞と T 細胞を活性化することによってインターロイキン-23 (IL-23) / IL-17 免疫応答を誘導した。さらに、抗 IL-23p19 抗体および抗 IL-17A 抗体の皮下投与により、全身性の自己免疫応答が軽減した。これらの知見をまとめると、皮膚細菌叢の破綻によって生じる上皮免疫クロストーク障害が、自己免疫疾患を引き起こすメディエーターであることを強調している。



楽しみながら皮膚の本質に迫る

東北大学病院皮膚科の研究室では、個人の尊重が重んじられ、自分の興味のある分野の研究に取り組めることが特徴です。私自身、自由な発想で研究させていただき、上司とのディスカッションを元に軌道修正しながら、ひとつの謎を紐解いていく過程がとても楽しかったです。また、ラボの仲間にも恵まれ、本研究を遂行するうえでとても助かりました。皮膚免疫に興味のある方はぜひご連絡ください!! (照井)

皮膚細菌叢への抵抗力低下が自己免疫疾患発症と関連する

自己免疫疾患は、全身の臓器において自己抗体の産生を伴う慢性的な炎症をきたす疾患であり、詳細な病因や病態はまだ十分に解明されていません。近年の研究から、自己免疫疾患の発症に腸内細菌叢の不均衡が関与することが提唱されています。しかし、皮膚の細菌叢と自己免疫疾患との因果関係について深くは検討されていません。私たちの身体の皮膚表面には、細菌、真菌、原虫、ウイルスなど、多種多様な微生物が存在しており、表皮細胞とこれらの微生物は相互作用することで皮膚バリアと恒常性を維持しています。慢性皮膚炎症疾患の代表格であり、黄色ブドウ球菌の皮膚生着を特徴とする、アトピー性皮膚炎の患者はSLEの発症リスクが高いことを示す臨床研究が報告されています。さらに、SLE患者の皮膚病変部では、黄色ブドウ球菌の生着数が増加していることが明らかになってきたことから、アトピー性皮膚炎の患者でみられる黄色ブドウ球菌の皮膚での生着がSLEの発症と関連することが示唆されます。そこで本研究では、皮膚細菌叢が自己免疫疾患の発症に関わることを検証することを目的としました。

私たちは、上皮細胞特異的I κ B ζ 欠損マウスの形質に着目しました。I κ B ζ は、I κ Bタンパク質ファミリーのひとつに属しNF- κ Bの転写調節を制御することでNF- κ B関連遺伝子の発現を調節します。以前に私たちの研究室との共同研究で、上皮細胞特異的I κ B ζ 欠損マウス(*Nfkbiz* ^{Δ K5})および全身でのI κ B ζ 欠損マウスが、ヒトシェーグレン症候群に類似した抗SS-A抗体と抗SS-B抗体などの自己抗体の産生を伴う涙腺炎や眼周囲皮膚炎を自然発症することを報告しました(A. Okuma *et al.*, *Immunity* 2013;38:450-60)。*Nfkbiz* ^{Δ K5}マウスで発症する皮膚炎について詳細に検討したところ、皮膚細菌叢解析により皮膚表面にて黄色ブドウ球菌の生着数が増加していることを見出しました。また、*Nfkbiz* ^{Δ K5}マウスではSLEに特異的な自己抗体である抗dsDNA抗体と抗Sm抗体が上昇し、腎機能障害を呈することが判明しました。このSLE特異的な自己抗体と腎機能障害は、抗菌薬投与により改善し、長期的な黄色ブドウ球菌の皮膚への塗布により増悪がみられました(図1)。さらに、黄色ブドウ球菌を塗布された表皮細胞ではアポトーシスが亢進し、その表皮細胞のアポトーシスにより好中球が活性化し、好中球細胞外トラップ(NETs)が放出されました。このNETsにより樹状細胞が活性化し、Th17細胞からのIL-17A産生が促進されて自己免疫炎症が亢進することがわかりました。黄色ブドウ球菌の長期的な塗布による自己免疫応答は、抗IL-23p19抗体と抗IL-17A抗体により抑制されました。以上の結果より、私たちは、黄色ブドウ球菌の皮膚生着による表皮細胞のアポトーシスから、好中球の活性化・NETs形成とIL-23/IL-17免疫応答の促進が自己免疫炎症を惹起しうることを示しました(図2)。

本研究により、世界で初めて皮膚細菌叢が自己免疫疾患の発症に直接関わることを証明されました。この結果は、スキンケアを適切に行うことでアトピー性皮膚炎などの慢性炎症性皮膚疾患に合併するSLEの発症率を減少させる可能性を提示しています。また、SLEに対して抗IL-23抗体や抗IL-17A抗体の臨床応用が期待できる可能性も示すことができました。

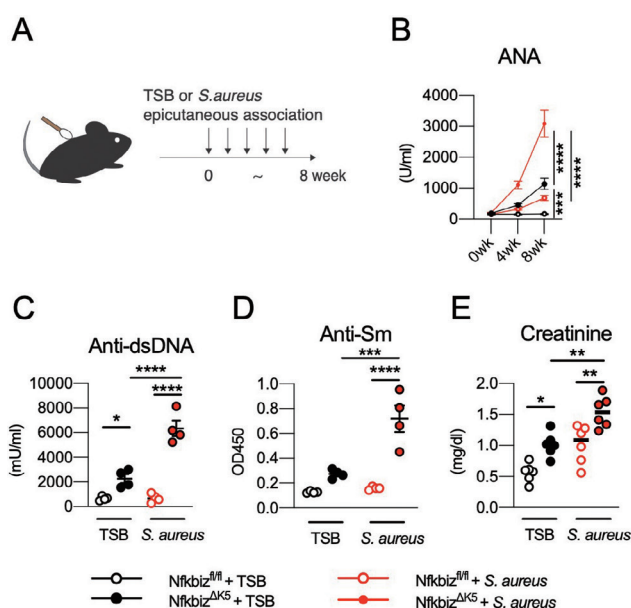


図1: *Nfkbiz* ^{Δ K5}マウスに対する黄色ブドウ球菌塗布はSLE症状を増悪させる (A) *Nfkbiz* ^{Δ K5}マウスおよび*Nfkbiz* ^{Δ K5}マウスにトリプトソイ培地(TSB)または黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)を皮膚に8週間塗布したところ、(B)~(E)血清中の抗核抗体(ANA)、抗ds-DNA抗体、抗Sm抗体、クレアチニンの上昇がみられ、SLE症状を増悪を示した。

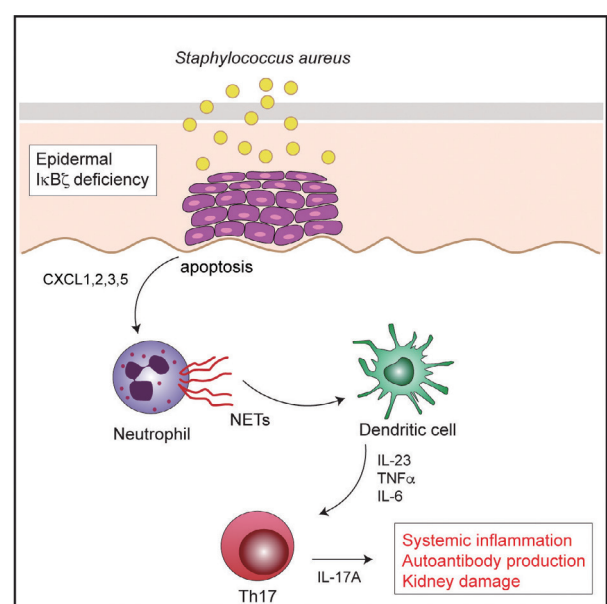


図2: 本研究のサマリー

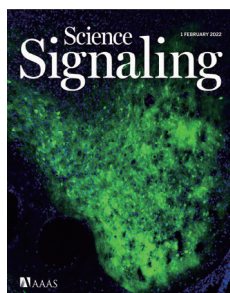
黄色ブドウ球菌は表皮細胞のアポトーシスを促進し、好中球を活性化させNETs形成を促す。NETsにより樹状細胞とTh17細胞がIL-23-IL17Aシグナリングを介し活性化し、自己免疫疾患を増悪させる。

Science および姉妹誌の投稿規定

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

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

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



AAAS のオープンアクセス

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

詳細は以下の URL または QR コードで確認ください。

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





Pushing the Boundaries of Knowledge

As AAAS's first multidisciplinary, open access journal, *Science Advances* publishes research that reflects the selectivity of high impact, innovative research you expect from the *Science* family of journals, published in an open access format to serve a vast and growing global audience. Check out the latest findings or learn how to submit your research: [Science.org/journal/sciadv](https://science.org/journal/sciadv)

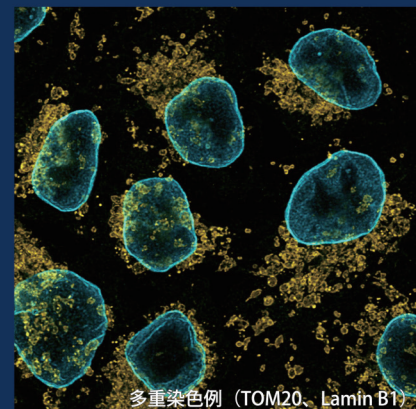
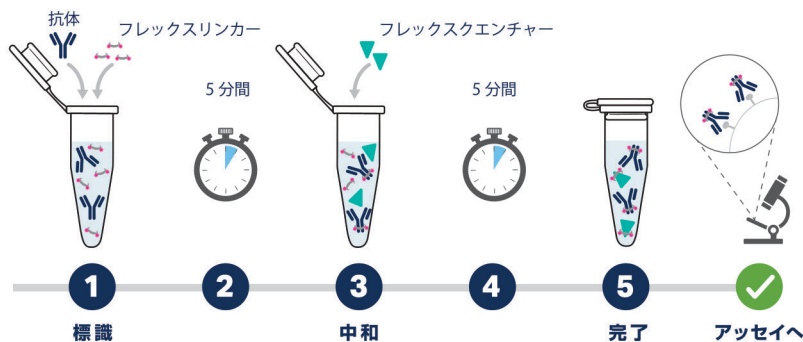
Science
Advances
 AAAS

GOLD OPEN ACCESS, DIGITAL, AND FREE TO ALL READERS



『FlexAble (フレキシブル)』は、プロテインテック独自の『CoraLite® (コーラライト)』蛍光色素を「高親和性リンカー」を介して標識するタイプの新しい抗体標識キットです。

標準ワークフロー



《わずか 10 分間のプロトコール!》その手軽さが、あなたの探究をもっと自由になります。

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

キットの原理と使用例をホームページで公開中!

🔍 フレキシブル 抗体標識

Antibodies | ELISA kits | Proteins

✓ 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рма章 抗体作製受託サービス

お客様とのコミュニケーションを大切にし、高い技術力であらゆるニーズに対応。

ファースト抗体

エピトープデザインからペプチド合成、
免疫までを安価にトライ

翻訳後修飾アミノ酸抗体作製

リン酸化を含む修飾アミノ酸に対する
ポリクローナル抗体を作製

カスタマイズ抗体

使用目的や実験条件に応じて
カスタマイズしたプランをご提案

モノクローナル抗体作製

成果保証の有無を選択可能、
成果品の権利はすべてお客様に帰属



Q 抗体百科

ぺぷちど
つくるどん!

こうたいがー
あったいがー

抗体百科

Web版

「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。



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

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



COSMO BIO

抗体作製 ペプチド合成

コスモ・バイオの受託サービス
コスモ・バイオ札幌事業部のラボで製造しています

エピトープデザイン
ポリクローナル抗体作製
モノクローナル抗体作製
エピトープマッピング
ペプチド合成

リニューアル

最先端の研究を応援します！ **NEW**

糖鎖ペプチド合成サービス

近年、注目されている糖鎖を使った研究を支援するため、
コスモ・バイオでは糖鎖ペプチド合成サービスを開始致しました。



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

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

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