

2022年1月11日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

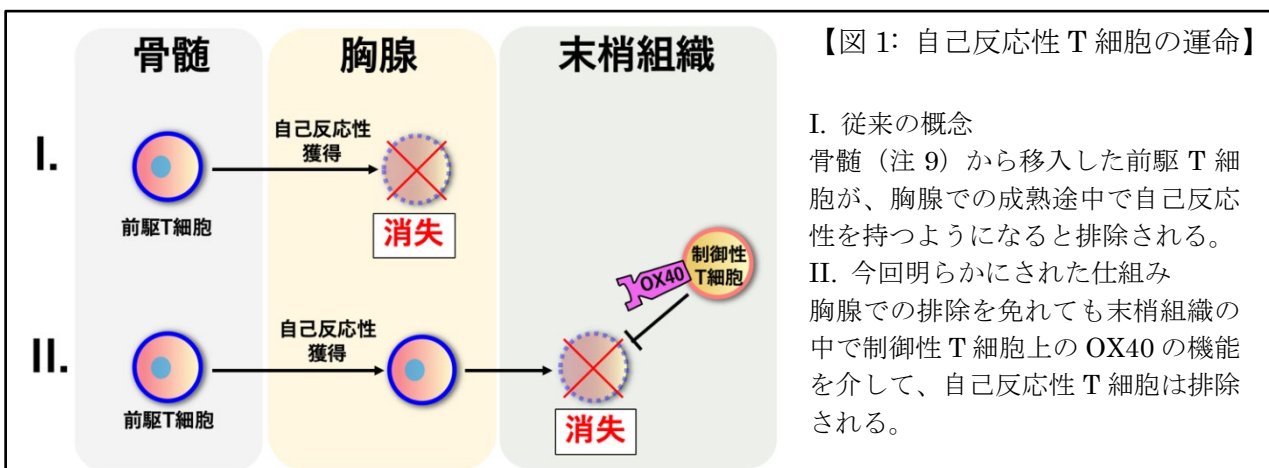
自分の体の組織を攻撃してしまう自己免疫疾患を回避する仕組みを 皮膚などの末梢組織でも解明

慶應義塾大学医学部皮膚科学教室の入来景悟共同研究員（研究当時：大学院生）、高橋勇人准教授、天谷雅行教授らの研究チームは、自身の表皮蛋白を攻撃する T 細胞（注 1）をリンパ節で排除する新たな機構を明らかにしました。

ヒトは病原体を排除する手段として免疫機能を備えています。この機能は、さまざまなウイルスや細菌を撃退できる多様性を持ちますが、間違っって自身を攻撃しない仕組みがあります。これを免疫寛容機構と言います。この機構が機能せずに、自己反応性 T 細胞（注 2）が生まれると、自身に対する攻撃が起こり、組織が傷害されると自己免疫疾患を発症します。免疫寛容機構は、主に胸腺（注 3）で免疫細胞が作られる段階で機能する「中枢性機構」と、末梢組織（注 4）で免疫細胞が標的抗原を攻撃する段階で機能する「末梢性機構」に分けられます。

今回、研究チームは、皮膚の細胞の結合蛋白であり、自己免疫疾患の尋常性天疱瘡（注 5）で免疫の標的となっているデスマグレイン 3（Dsg3）に対する免疫寛容機構のうち末梢性機構の解析を行いました。その結果、中枢性機構により除去されることを回避した Dsg3 反応性 T 細胞（注 6）が末梢で排除される仕組みが存在することを明らかにしました。また、その仕組みには制御性 T 細胞（注 7）が持つ OX40（注 8）という分子が不可欠な役割を担っていることを明らかにしました（図 1）。この基礎研究の成果は、ヒトの身体を健康に保つ為の巧みな機構の一端を明らかにしたものであり、自己免疫疾患の新しい治療法や発症予防法の開発につながりうる成果です。

本研究成果は、2021年12月7日（米国中部標準時）に米国科学誌『Proceedings of the National Academy of Sciences』に掲載されました。



1. 研究の背景

自然界には人体の驚異となる細菌やウイルスなどが多種多様に存在します。その為、ヒトの T 細胞をはじめとした免疫細胞はあらゆる外来抗原に対応して攻撃・排除できる必要があります。多様性を持つようにシステムが構築されています。一方で、自己抗原 (= 自身の蛋白) は攻撃の対象としないように、自身に有害な免疫細胞を抑制もしくは排除する仕組みとして免疫寛容機構が存在することが知られています。T 細胞に対する免疫寛容機構は、主に免疫細胞として成熟する段階で機能する「中枢性機構」と免疫細胞が標的抗原を攻撃する際に機能する「末梢性機構」に分けられ、それぞれ、胸腺及び末梢組織で発現する自己抗原に対して機能します。また、胸腺は T 細胞の成熟に不可欠です。したがって、末梢性機構のみに焦点をあてるために、胸腺 (中枢性機構) をなくすと、T 細胞が存在しなくなるため、末梢性機構を解析することは困難でした。

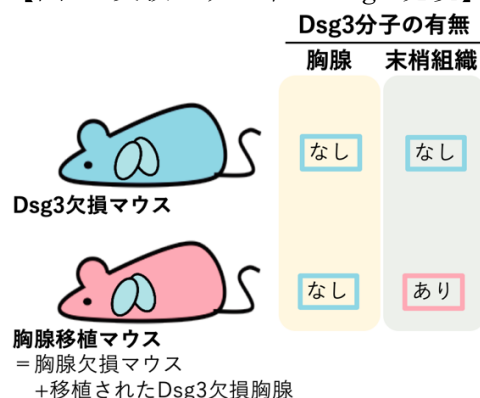
末梢性機構は中枢性機構のセーフティネットとして、堅牢にヒトの健康を保っている巧妙な機構と考えられ、生物の仕組みを理解するために重要な研究対象と言えます。さらに末梢性機構を詳細に解明することは、自己免疫反応の発生防止や発症後の治療法の開発に非常に有益であると考えられます。

今回研究チームは、Dsg3 を抗原とした免疫寛容機構に観察対象を絞り、さらに胸腺を移植する非常にユニークな手法を用いて、今までにない形で末梢性機構の解析を行い、その仕組みの詳細を明らかにしました。

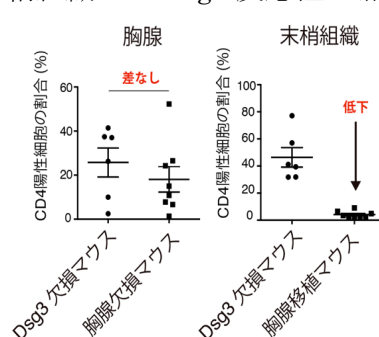
2. 研究の成果

まず、Dsg3 分子を持たないマウスから胸腺を取り出して、胸腺を持たないマウスに移植しました。この胸腺移植マウスにおいては、胸腺で Dsg3 は存在せず、末梢組織には Dsg3 が存在する状態となります (図 2)。この胸腺移植マウスでは、胸腺には Dsg3 が存在しないため、胸腺では Dsg3 に対する中枢性免疫寛容機構は働きません。一方、末梢組織中では Dsg3 が存在するため、末梢組織中では Dsg3 に対する末梢性免疫寛容機構が働く環境となっています。実際に、このマウス中では、骨髄から来た前駆 T 細胞が、移植された胸腺の中で、Dsg3 反応性 T 細胞として成熟するのが確認できますが、末梢組織の中では排除されていなくなりました (図 3)。以上から、胸腺移植を用いた実験で Dsg3 反応性 T 細胞を消失させる末梢性免疫寛容機構の存在が明らかになりました。

【図 2: 実験マウス中の Dsg3 発現】



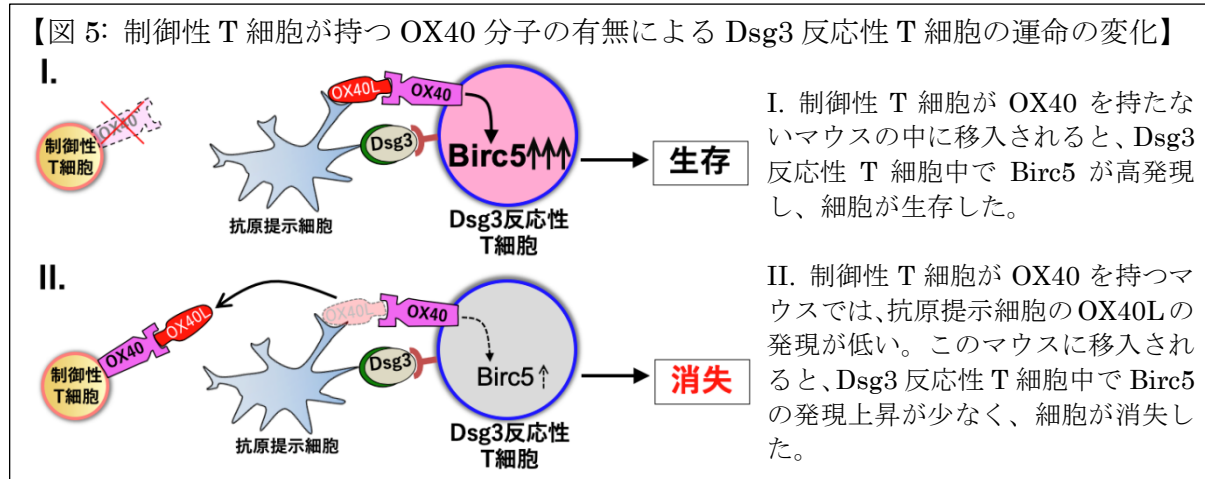
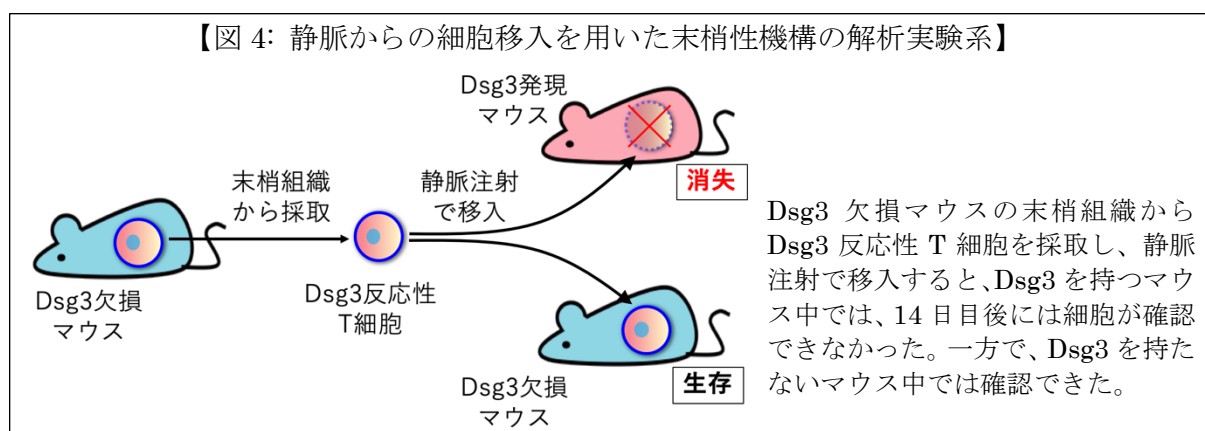
【図 3: 末梢組織での Dsg3 反応性 T 細胞の消失】



胸腺欠損マウスに Dsg3 欠損胸腺を移植したマウス中では、移植胸腺で Dsg3 反応性 T 細胞は確認されたが、末梢組織には確認されなかった。一方で、Dsg3 分子を胸腺にも末梢にも持たない、Dsg3 欠損マウス中では、胸腺でも末梢組織でも、Dsg3 反応性 T 細胞が確認できた。

次に、胸腺での成熟過程を待つ工程を短縮して、効果的に末梢性機構を解析するべく、Dsg3欠損マウスの中で成熟した Dsg3 反応性 T 細胞を、他のマウスに移入する実験を行いました。この系でも、Dsg3 を持つマウスの中で、Dsg3 反応性 T 細胞が 14 日で末梢組織からいなくなることが確認されました (図 4)。そして、制御性 T 細胞に OX40 という受容体を発現しないマウスに移入すると、Dsg3 反応性 T 細胞中で Birc 5 という分子の発現が上がり、移入後 14 日しても消えずに残っていました (図 5)。Birc 5 は OX40 受容体からの刺激信号を受けて発現する細胞内分子です。また、培養実験では、制御性 T 細胞が OX40 を用いて、抗原提示細胞 (注 10) に発現する、OX40L を奪うことが確認されました。OX40L は OX40 に結合して刺激信号を引き起こす分子です。

以上の結果から、制御性 T 細胞上の OX40 分子が、Dsg3 抗原を提示する細胞の OX40L を奪うことで、Dsg3 反応性 T 細胞中に生じる OX40 分子からの刺激信号を弱めており、Dsg3 反応性細胞の排除に不可欠であるという、末梢性免疫寛容機構を明らかにしました (図 5)。



3. 本研究の意義・今後の展開

末梢性免疫寛容機構は、長年注目され続けているものの、詳細な解明が難しい機構です。今回は、胸腺での中枢性免疫寛容機構を免れた自己反応性 T 細胞を速やかに排除することで、中枢性機構を補っていることを明確に示すことができました。ヒトの免疫システムを安全に保つ為に備わる緻密な制御機構の一部を新たに明らかにした報告と言えます。

末梢性免疫寛容機構を応用することで、自身の組織を攻撃してしまう自己反応性 T 細胞が分化して、自己免疫疾患を発症した後からでも、有害な T 細胞を抑制して治療できる可能性があります。免疫細胞が作られる段階で機能する中枢性免疫寛容機構と比べて治療の対象に

しやすく、臨床的な側面からも意義深い発見であると考えられます。制御性 T 細胞は末梢組織において、広く免疫反応を抑制する重要な細胞集団としてよく知られており、治療への応用も期待されている細胞です。この報告は、OX40 を用いた機構を明らかにすることで、制御性 T 細胞の機能と重要性をより明確にしたものであり、有効な新規自己免疫疾患治療の開発に寄与しうる有用な報告と考えられます。

4. 論文

英文タイトル : Peripheral tolerance by Treg via constraining OX40 signal in autoreactive T cells against desmoglein 3, a target antigen in pemphigus

タイトル和訳:天疱瘡の標的抗原であるデスモグレイン 3 に対する自己反応性 T 細胞の OX40 シグナルを Treg 依存的に抑制することによる末梢性寛容機構の同定

著者名 : 入来景悟、高橋勇人、和田直子、野村尚志、向井美穂、鎌田亜紀、伊藤宏美、山上淳、松井毅、西増弘志、濡木理、吉村昭彦、堀昌平、天谷雅行

掲載誌 : Proceedings of the National Academy of Sciences

DOI : 10.1073/pnas.2026763118

5. 共同研究グループ

慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 (入来景悟、高橋勇人、和田直子^{※1}、野村尚志^{※2}、向井美穂、山上淳^{※3}、伊藤宏美、鎌田亜紀、天谷雅行)

慶應義塾大学医学部病理学教室 (紅林泰)

国立研究開発法人理化学研究所生命医科学研究センター 皮膚恒常性研究チーム (松井毅^{※4}、天谷雅行)

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻生物化学講座 (西増弘志、濡木理)

慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室 (吉村昭彦)

東京大学大学院薬学系研究科薬学専攻創薬学講座 (堀昌平)

※1 2012 年 6 月 30 日まで在籍。

※2 2019 年 6 月 30 日まで在籍。

※3 2021 年 3 月 31 日まで在籍。

※4 2021 年 3 月 31 日まで在籍。

6. 特記事項

本研究は JSPS 科研費 (JP21229014, JP17109012, JP17H06175, JP26253065, JP19H01051)、LEO Foundation Research Grant、公益財団法人かなえ医薬振興財団研究助成金、公益財団法人日本ワックスマン財団学術研究助成金、慶應義塾学事振興資金、慶應義塾医学振興基金などの支援によって行われました。

【用語解説】

(注 1) T 細胞 : リンパ球の一種で、血中リンパ球の 60~80% を占める。ウイルスなどの外来抗原の排除に重要な役割を担っている。

(注 2) 自己反応性 T 細胞 : ウイルスなどではなく自身の組織や蛋白を攻撃の標的としてしまう T 細胞。

(注 3) 胸腺 : 胸前面中央部の胸壁の裏側に位置する臓器。造血幹細胞の内、T 細胞になる細胞が胸腺に移動し、T 細胞へと成熟する。

- (注 4) 末梢組織：胸腺・骨髄以外の臓器。リンパ節・脾臓・皮膚・消化器官・肺など。
- (注 5) 尋常性天疱瘡：皮膚や口腔に水疱・びらんが生じる自己免疫性水疱性疾患。
- (注 6) Dsg3 反応性 T 細胞：自身の皮膚の蛋白である Dsg3 分子を攻撃の標的としてしまう T 細胞
- (注 7) 制御性 T 細胞：免疫応答を抑制する特殊な T 細胞。
- (注 8) OX40：免疫応答を賦活化する刺激分子の一種。主に活性化した T 細胞上に発現することが知られている。
- (注 9) 骨髄：胸骨や腸骨などの骨の中にある組織。ほぼ全ての免疫細胞のもととなる造血幹細胞を産生し、T 細胞以外の免疫細胞を成熟させて血中に放出している。
- (注 10) 抗原提示細胞：各種の蛋白の断片を自身の細胞表面にくっつけて示し、その蛋白に反応する T 細胞を活性化させる細胞。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室

准教授 高橋 勇人 (たかはし はやと)

TEL : 03-5363-3823 FAX : 03-3352-6880

E-mail: hayato_takahashi@keio.jp

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。
