

2023年12月12日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

免疫抑制剤に「しつこい」抵抗性を有する自己反応性 T 細胞を退治する ーアルコール依存症の治療補助として用いられる薬の意外な効果をマウスで確認ー

慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室の竹馬俊介准教授、吉村昭彦教授らの研究グループは、自己免疫性皮膚炎モデルマウスを用い、自己免疫疾患の治療抵抗性や再発に関わる病原性 T 細胞の性質や体内動態を解析しました。

皮膚を攻撃する病原性 T 細胞を体内で追跡する実験を用い、病原性 T 細胞には、免疫抑制剤であるアバタセプトによって完全に抑制される炎症性 T 細胞と、抑制されず体内で潜伏するメモリー様 T 細胞の 2 群があることを明らかにしました。免疫抑制剤に反応しなかったメモリー様 T 細胞からは、炎症性 T 細胞が再び産生され、このことが免疫抑制剤を停止した後の再発に関わる事が考えられました。さらに、メモリー様 T 細胞を詳細に解析し、この細胞がアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 遺伝子を高く発現している事がわかりました。アルコール依存症の治療補助として用いられる嫌酒薬、シアナミド (ALDH 阻害薬) をマウスに投与する事で、潜伏するメモリー様細胞の生存を体内で阻害できることがわかりました。

本研究では、自己免疫疾患の原因となる細胞が、免疫抑制剤に抵抗し、体内で「しつこく」生存する機構の一端を明らかにしました。この細胞を標的とする免疫治療法の可能性が示されます。

本研究成果は、2023年12月8日に、米国科学雑誌である、*iScience* に公開されました。

1. 研究の背景と概要

全人口の 5% が何らかの自己免疫疾患に罹ると言われています。重度の自己免疫疾患には、自己を攻撃する免疫細胞に対する治療が行われますが、治療抵抗性や再発が問題となり、この原因を探る事が重要です。

慢性の皮膚角化疾患である乾癬 (かんせん) は、自己反応性の IL-17 産生型ヘルパー T 細胞 (Th17) (注 1) によって起こり、著しい「生活の質」の低下を起こします。近年の研究では、Th17 は他の T 細胞に比して生体内で長期間生存する事が示され、乾癬が難治性である一因であると考えられます。

研究グループは、以前にマウスを用いた慢性皮膚炎モデルを樹立しており、このモデルを用いて、Th17 がどのように体内で生存するのかを明らかにしようと試みました。

皮膚に発現する自己タンパクである、デスモグライン 3 を認識する事がわかっている T 細胞を、Th17 へと分化誘導させ、健常マウスに移植した所、移植したマウスに慢性の皮膚炎が発症し

ました。免疫抑制薬である、アバタセプト (CTLA-4-Ig) (注 2) によって、この皮膚炎は完全に発症しなくなることがわかりました。

では、移植した Th17 は、アバタセプトによって消失したのでしょうか。

移植した IL-17 に目印を付け、アバタセプト治療の有無で、この細胞を解析しました。治療群では、自己を攻撃する炎症性 Th17 (注 3) が大幅に減少している事がわかりました。ところが、アバタセプト治療を施し、皮膚炎を起こさなかったマウスには、IL-7 レセプター (注 4) を発現する、「メモリー様」の Th17 細胞 (注 5) が、リンパ節や脾臓といった、リンパ組織に残存している事がわかりました。この、メモリー様 Th17 細胞を体内から回収し、あらたなマウスに移植すると、この細胞から、また炎症性サイトカインを出す Th17 細胞が生み出すされることがわかりました。つまりこの細胞は、免疫抑制療法を行っても体内に潜伏し、治療後再発に貢献する細胞であることが考えられました。

この細胞を、何とか退治する方法はあるのでしょうか。

メモリー様 Th17 細胞と、炎症性 Th17 細胞を体内より分離し、発現遺伝子を詳細に比較すると、前者の細胞は、いくつかの ALDH 遺伝子を発現していました。ALDH は、がん細胞や造血幹細胞の生存と深く関わっていることが知られています。IL-7 レセプター陽性細胞が、幹細胞の様にふるまう事から、ALDH 阻害によってこの細胞を阻害できるのではないかと考えました。

シアナミドは、飲酒時に服用すると肝臓の ALDH を阻害する事で、二日酔いの症状を増強するため、アルコール依存症の患者が飲酒習慣から脱却するための「嫌酒薬」として用いられる薬です。Th17 を移入したマウスにシアナミドを投与すると、体内に残存する IL-7 レセプター陽性細胞の数が優位に減少する事、この治療は、免疫抑制薬と相加的に、Th17 の活性化と生存を抑制することがわかりました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

Th17 細胞が、他の T 細胞と比べて体内で長期生存する事が知られており、そのメカニズムは多くの研究者が追求しています。本研究では、アバタセプト治療後にマウスのリンパ組織を解析することで、Th17 細胞には 2 つの性質を有する細胞があることを見出しました。また、免疫抑制剤に抵抗性の細胞は、ALDH 阻害薬でターゲットできることを示しました (図 1)。ALDH 阻害薬は健常な組織にも毒性を持つため、直ちに免疫治療薬として臨床応用する事は難しいと考えられます。しかしながら今後、免疫抑制剤治療に抵抗性のメモリー様 T 細胞をさらに深く調べる事で、この細胞の弱点を見つけ制御する事ができれば自己免疫疾患の根治につながることができると考えられます。

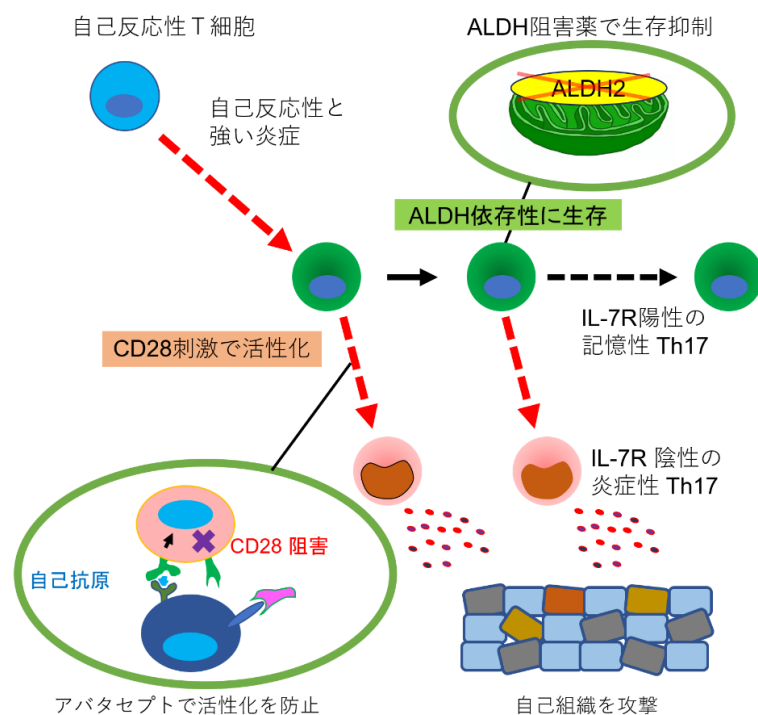


図1 当研究の概略

3. 特記事項

本研究は本研究は JSPS 科研費 (JP23H04789、JP22K19446、JP19K07488、JP21H00439)、コーセーコスメトロジー研究財団などの助成をうけたものです。

4. 論文

英文タイトル : Targeting abatacept-resistant T-helper-17 cells by aldehyde dehydrogenase inhibition

タイトル和訳 : アバタセプトに抵抗する Th17 ヘルパーT 細胞を、アルデヒド脱水素酵素の阻害により標的とする

著者名 : 時藤夕紀子、早瀬帆高、佐々木貴史、竹馬真理子、廣田圭司、高橋勇人、天谷雅行、吉村昭彦、竹馬俊介

掲載誌 : *iScience*

DOI : 10.1016/j.isci.2023.108646

【用語解説】

(注1) IL-17 産生型ヘルパーT 細胞 (Th17) : リンパ球の一種で、細胞外寄生菌や真菌に対する防御を担当するが、多くの自己免疫疾患を引き起こすことも知られている。体内で産生される、炎症性サイトカインを受け取って分化する。

(注2) アバタセプト(CTLA-4-Ig) : T 細胞の活性化に必須とされる、免疫チェックポイントの一つ、CD28 シグナルの阻害薬。リウマチ性関節炎の治療薬として用いられる。

(注3) 炎症性 Th17 : IL-17, TNF, GM-CSF といった炎症性サイトカインを放出し、自己組織を攻撃する Th17。

(注4) IL-7 レセプター : リンパ球の発生、生存に必須であるサイトカイン IL-7 のレセプター。

一度活性化した T 細胞が、記憶 T 細胞として生存するために用いられる。

(注 5) メモリー様 Th17 細胞：本研究で着目した、IL-7 レセプターを発現し生存する Th17。本来、メモリー T 細胞とは、病原体が消失した後に残存する記憶 T 細胞の事を指すが、自己免疫疾患においては慢性的に自己を攻撃するため、「メモリー様」と表記した。

※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 微生物学免疫学教室
准教授 竹馬 俊介 (ちくま しゅんすけ)
TEL : 03-5363-3483 FAX : 03-5360-1518
<http://new2.immunoreg.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：飯塚・奈良・岸
〒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
<https://www.med.keio.ac.jp>