

制御性 T 細胞と骨髄環境の相互作用で免疫システムを維持する。
～骨髄移植後の免疫再構築と骨髄環境の関係～

研究成果のポイント

1. 制御性 T 細胞^{※1}が骨髄環境から分泌されるサイトカイン^{※2}合成をコントロールすることにより免疫システムを維持している仕組みを明らかにしました。
2. 制御性 T 細胞が骨髄内での免疫細胞の産生に関与しているという初めての発見です。
3. 骨髄移植後の免疫不全症等に対する新しい治療法につながる発展が期待されます。

国立大学法人筑波大学 医学医療系(血液内科) 千葉滋教授、錦井秀和国際テニュアトラック助教らの研究グループは、米国スタンフォード大学との共同研究により、制御性T細胞が骨髄環境から分泌されるホルモンの一種(サイトカイン)合成をコントロールすることにより免疫システムを維持している仕組みを明らかにしました。

制御性T細胞(Treg)は様々な免疫反応をコントロールしており、リウマチ等の自己免疫疾患や骨髄移植後の拒絶反応などの免疫反応に関与していることが知られています。しかし、骨髄内での免疫細胞の産生に関与しているかは明らかになっていませんでした。

本研究では、Tregを薬剤選択的に除去できるマウスを用いて骨髄移植実験を行うと、抗体産生により病原体を排除する役割を担うBリンパ球の産生が著しく抑えられることがわかりました。このことから、免疫システムの維持にはTregと骨を構成する細胞との相互作用が必要であるということが明らかとなりました。

今後、骨髄移植後の免疫不全症等に対する新しい治療法につながる発展が期待されます。

本研究成果は、Nature Communications 誌にて、2017年5月9日付で公表されます。

研究の背景

骨髄移植後等にかきうるリンパ球減少を伴う免疫不全症は、重症の感染症を引き起こす合併症です。制御性 T 細胞(Treg)は T 細胞活性を抑えることにより過剰な免疫反応にブレーキをかける役割を担っており、自己免疫疾患や骨髄移植後の拒絶反応等の病態に関わっていると考えられてきました。一方、体内で免疫反応をつかさどるリンパ球の産生には骨髄などの造血環境に存在する造血ニッチ細胞による支持効果が重要であると考えられています。しかしこれらの相互作用については、これまで明らかになっていませんでした。

研究内容と成果

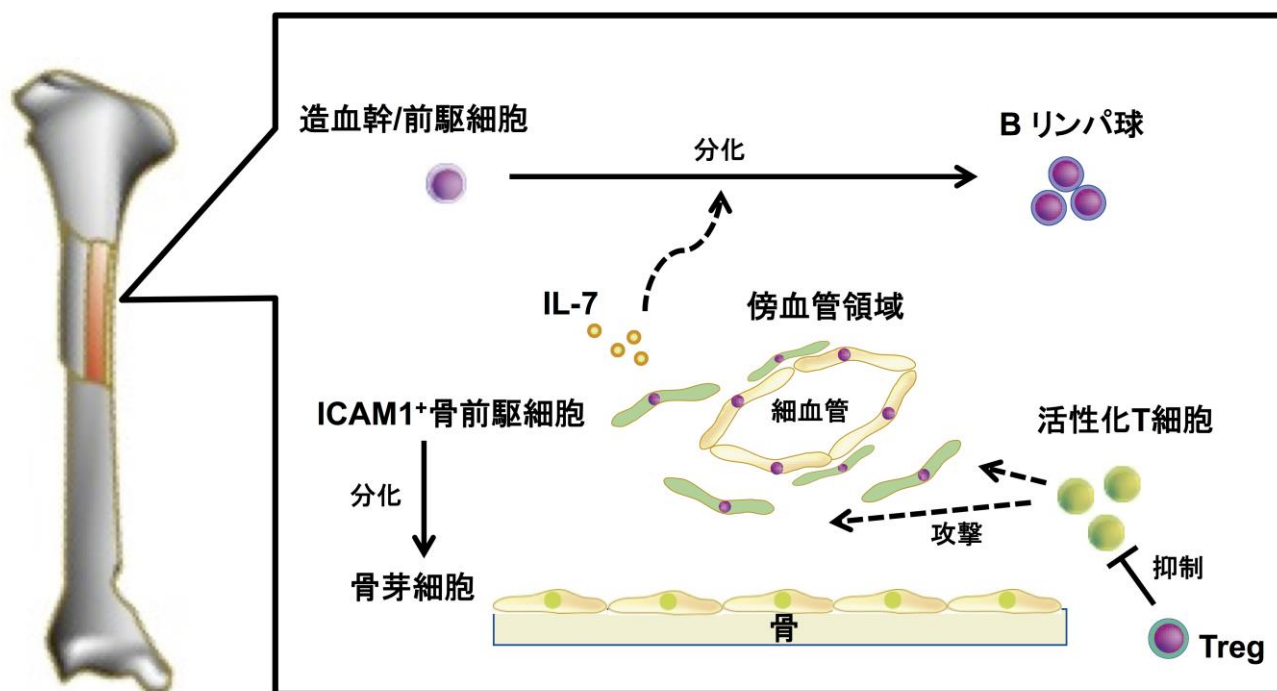
本研究グループは、Treg を除去したマウスを詳細に解析すると体内でのリンパ球産生を促すサイトカインであるインターロイキン 7(IL-7)の濃度が低下している点に着目し、骨髄中の IL-7 の主要な産生源として ICAM1 陽性ストロマ細胞を同定しました。この細胞は遺伝子発現解析の結果から骨形成に重要な骨芽細胞の前駆細胞であることが判明し、Treg が骨前駆細胞の活性を維持することにより、以下のように、Bリンパ球造血を支持していることが明らかとなりました。

- ①Treg を薬剤選択的に取り除ける遺伝子改変マウス(Foxp3-DTR マウス)を用いて Treg 除去マウスを実験的に作成し、正常骨髄細胞を Treg 除去マウスに投与する骨髄移植実験を行ったところ、正常骨髄細胞由来の B リンパ球産生が著しく障害される事が明らかとなりました。
- ②Treg 除去マウスでは、リンパ球産生に必須のサイトカインであるインターロイキン7(IL-7)の分泌が顕著に低下していることが明らかとなりました。
- ③IL-7 を分泌している細胞は、造血ニッチの構成細胞であり、骨髄内では細血管近傍に位置する ICAM1 陽性ストロマ細胞であることが明らかとなりました。ICAM1 陽性ストロマ細胞は骨形成を維持する骨前駆細胞でした。
- ④Treg 除去マウスでは ICAM1 陽性ストロマ細胞の機能障害により IL-7 分泌障害が生じており、その結果としてリンパ球産生障害が起きていることが明らかとなりました。

今後の展開

本研究により、骨形成と免疫システムの相互作用に Treg が関わっていることが判明したことから、リンパ球産生障害による免疫不全症に対する新規治療法への応用が期待されます。その一方で、造血ニッチを構成する細胞中で ICAM1 ストロマ細胞の IL-7 分泌障害が Treg 除去によって選択的に誘導される原因ははまだ不明であるため、今後さらなる研究が必要です。

参考図



用語解説

注1) 制御性 T 細胞(Treg)

免疫反応を抑制的に制御する働きを持つ T 細胞の一種。過剰な免疫応答の”ブレーキ”の働きを担っており、免疫システムの恒常性維持に重要である。自己免疫、炎症、腫瘍免疫、感染免疫等、様々な免疫応答を制御しており、各病態で重要な役割を担っている。転写因子である Foxp3 がマスター遺伝子と考えられている。

注2) サイトカイン

免疫系の細胞から分泌される特殊な蛋白質の総称。細胞間の情報伝達の役割を担っており、免疫・炎症反応など

の制御に関わっている。細胞増殖・分化・細胞死・創傷治癒等の過程にも関連している。

掲載論文

【題 名】 Foxp3⁺ regulatory T cells maintain the bone marrow microenvironment for B cell lymphopoiesis
(Foxp3⁺制御性 T 細胞が B リンパ球産生のための骨髄環境を維持する)

【著者名】 Antonio Pierini*, Hidekazu Nishikii*, Jeanette Baker, Takaharu Kimura, Hye-Sook Kwon, Yuqiong Pan, Yan Chen, Maite Alvarez, William Strober, Andrea Velardi, Judith Shizuru, Joy Wu, Shigeru Chiba, and Robert Negrin (*同等の筆頭著者)

【掲載誌】 Nature Communications
DOI:10.1038/ncomms15068

問合わせ先

錦井 秀和 (にしきい ひでかず)
筑波大学 医学医療系 国際テニユア助教
〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1
E-mail: nishikih66@md.tsukuba.ac.jp
Tel: 029-853-3127

千葉 滋 (ちば しげる)
筑波大学 医学医療系 教授