

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔平成29年度研究進捗評価用〕

平成26年度採択分  
平成29年3月6日現在

**Pathogenic な免疫記憶の形成と維持機構の解明**  
Elucidation of pathogenic immune memory formation  
and maintenance

課題番号：26221305

中山 俊憲 (NAKAYAMA TOSHINORI)

千葉大学・大学院医学研究院・教授



研究の概要

本申請研究では、免疫学領域で残されている一大テーマである免疫記憶（immunological memory）の形成と維持の分子機構に関するプリンシプルを明らかにしたい。特に「生体にとって有害な免疫記憶 T 細胞が分化し長期間維持される分子機構」をクロマチンレベルおよび生体レベルで解明する。

研究分野：免疫学、アレルギー学

キーワード：記憶型病原性 Th2 細胞、気管支喘息、エピジェネティクス

1. 研究開始当初の背景

私たちは、「生体内では、それぞれの Th 細胞分画に Pathogenic 記憶 Th 細胞が生まれて炎症を引き起こす」という考え方を提唱している。特に慢性化した炎症病態ではこの Pathogenic 記憶 Th 細胞の制御無くしては根治治療は難しいと考えられる。免疫が関与する難治性疾患である成人喘息、アトピー性皮膚炎、自己免疫疾患、がんなどの病態形成には CD45RO 陽性の記憶型 Th 細胞の関与が報告されており、治療法の開発には免疫記憶細胞の形成・維持の分子機構の理解が必須であるが、現在のところ分子機構についてはほとんど不明のままである。

2. 研究の目的

「生体にとって有害な免疫記憶 T 細胞が分化し長期間維持される分子機構」をクロマチンレベルおよび生体レベルで解明する。実際には(1)アレルギー性気道炎症を起こす“Pathogenic 記憶 Th2 細胞”をモデル細胞にして、転写記憶（transcriptional memory）を担うエピジェネティック制御機構を解明する。(2)ポリコーム及びトライソラックス分子群による記憶 T 細胞の機能変換・維持機構に関する解析を行う。(3)環境因子（場）の解明と制御法の開発を目指す。

3. 研究の方法

(1)~(3)について、各種遺伝子改変マウスを用いた *in vitro/in vivo* の系、およびヒト（患者）の細胞で最先端解析技術を用いて解析を行う。

4. これまでの成果

(1)“Pathogenic 記憶 Th2 細胞”の形成・機能転換について

気道の慢性炎症存在下において炎症局所で発現が上昇するアラミンの一種であるサイトカイン、IL-33 が、IL-33-ST2-p38-MAPK のシグナルカスケードを通じて、記憶型 Pathogenic Th2 細胞の誘導・維持を行うことを、各種遺伝子異変マウスを用いて明らかにした (Immunity 2015)。また、好酸球性副鼻腔炎の病態生理に記憶型 Pathogenic Th2 細胞が深く関与していることを、患者鼻腔内ポリープおよび末梢血を用いた解析から明らかにした (Immunity 2015, PNAS 2016, Science Immunology 2016)。この発見は、難治性である好酸球性副鼻腔炎の新規治療法開発に大きく寄与すると考えられる。

これまでの研究成果をまとめて、「慢性の Th1/Th2 病と呼ばれる病態は、Th1/Th2 細胞のアンバランスで起こるのではなく、免疫記憶細胞が生体内でできる際に特別な環境下で出現する記憶型 Pathogenic Th1/2/17 細胞に因る」という新たなコンセプトを提唱した (Ann. Rev. Immunol 2017)。

(2)ポリコーム及びトライソラックス分子群による記憶 Th 細胞の機能変換・維持機構に関する解析

T 細胞(ナイーブおよび Th1/Th2/Th17)における Ezh2 およびトライソラックス分子 Menin の働きについて、ゲノムワイドな解析をすすめ、T 細胞特異的な遺伝子発現制御機構を明らかにした (Mol Cell Biol. 2015, Trends Mol. Med. 2015)。

(3)記憶 Th 細胞の形成と維持を担う環境因子(場)の解明

慢性アレルギー性炎症の肺組織で、induced bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT)と呼ばれている誘導性の肺内リンパ組織様の構造を多重染色法と共焦点レーザー顕微鏡を用いて同定した。iBALT 構造のなかでも、(1) PCAM1 陽性 Podoplanin 陽性 LYVE1 陽性の特殊なリンパ管内皮細胞が慢性炎症下では増加すること、(2) これらの細胞群は、IL-7, IL-33 という記憶型 Pathogenic Th2 細胞の誘導・維持に重要なサイトカインや炎症細胞の誘導に重要な各種ケモカインを産生すること、(3) これらの細胞群が記憶型 Pathogenic Th2 細胞の維持に重要であることをマウスモデルおよびヒト患者検体を用いて明らかにした (PNAS 2016)。

炎症局所への炎症細胞浸潤に重要な役割を果たす CD69 分子のリガンドが不明であったため、骨髄の血管内皮細胞の溶出タンパク質を用いて、リコンビナント CD69 によるプルダウン法とプロテオミクス解析で検索を行った。その結果、CD69 リガンド分子であるミオシン軽鎖 9/12 (Myl9/12) の同定に成功した(Science Immunology 2016)。Myl9/12 は、肺などの炎症組織の血管の内側でネット様構造を形作り(Myl9 nets)、CD69 を発現した病原性免疫細胞を炎症組織内へ誘導するプラットフォームとして働くと考えられる(CD69-Myl9/12 システムと命名)。この CD69-Myl9/12 システムは、病原性免疫細胞が炎症組織へ集まる際の新規メカニズムであり、慢性炎症疾患の有効な治療ターゲットになることが期待される。

なお、本研究内容は、NHK 朝のニュースに取り上げられるとともに、全国紙の新聞報道にも取り上げられた。

5. 今後の計画

IL-33 による記憶 Th2 細胞の活性化、増殖、生存維持などを解析する。また、メモリー Th1/Th2/Th17 細胞を用いて、ヒストン修飾や DNA のメチル化を指標に網羅的エピジェネティック解析を行い、“Pathogenic 記憶 Th2 細胞”における Pathogenicity を担う機能分子を同定し、その分子の発現誘導機構を明らかにする。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

1. Nakayama, T., Hirahara, K., Onodera, A., Endo, Y., Hosokawa, H., Shinoda, K., Tumes, D. J., Okamoto, Y.: Th2 Cells in Health and Disease. *Annu Rev Immunol.* in press (2017)
2. Hayashizaki, K.,\* Kimura, M., Y. Tokoyoda, K.,\* Hosokawa, H., Shinoda, K., Hirahara, K., Ichikawa, T., Onodera, A., Hanazawa, A., Iwamura, C., Kakuta, J., Muramoto, K., Motohashi, S., Tumes, D. J., Inuma, T., Yamamoto, H., Ikehara, Y., Okamoto, Y., and Nakayama, T.: Myosin light chain 9 and 12 are functional ligands for CD69 that regulate airway inflammation. (\*these authors contributed equally to this work) *Sci. Immunol.* in press /10.1126/sciimmunol.aaf9154 (2016).
3. Shinoda, K., Hirahara, K., Inuma, T., Ichikawa, T., Suzuki, A. S., Sugaya, K., Tumes, D. J., Yamamoto, H., Hara, T., Tani-ichi, S., Ikuta, K., Okamoto, Y., and Nakayama, T.: Thy1<sup>+</sup>IL-7<sup>+</sup> lymphatic endothelial cells in iBALT provide a survival niche for memory T-helper cells in allergic airway inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113(20):E2842-51 (2016).
4. Endo, Y., Hirahara, K., Inuma, T., Shinoda, K., Tumes, D. J., Asou, K. H., Matsugae, N., Obata-Ninomiya, K., Yamamoto, H., Motohashi, S., Oboki, K., Nakae, S., Saito, H., Okamoto, Y., and Nakayama, T.: The Interleukin-33-p38 kinase axis confers memory T helper 2 cell pathogenicity in the airway. *Immunity* 42(2):294-308 (2015).

ホームページ等

千葉大学大学院医学研究院・免疫発生学

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/meneki/>