

T細胞の中樞性自己寛容を維持する 胸腺髄質上皮幹細胞の同定

京都大学 大学院医学研究科 准教授
濱崎 洋子



研究の背景

胸腺は免疫システムの司令塔として機能するT細胞の産生に必須の中樞リンパ組織であり、機能の異なる皮質・髄質領域の上皮細胞は、組織構築の骨格をなすと共にT細胞が正常に発生するための主要な支持細胞として機能します。胸腺髄質上皮細胞は、Aireという遺伝子の働きにより、インスリンなど各組織に特異的に発現するタンパク質を異所性に発現し、こうした組織特異的の自己抗原に反応するT細胞を発生過程で除去することに寄与しています。これは、免疫系が自己を攻撃しないこと(自己寛容)を保証するために必須の機構ですが、T細胞に攻撃してはならない自己を教える胸腺髄質上皮細胞が成体においてどのように維持されるかについてはよくわかっていませんでした。

研究の成果

私たちは今回、自己複製能を有する胸腺髄質上皮細胞の幹細胞(mTECSC)をマウス胸腺から同定することに初めて成功しました。胸腺髄質上皮細胞の形成不全に起因する臓器特異的の自己免疫疾患を発症するマウスにmTECSCを移植すると、個体のほぼ生涯にわたり正常な髄質上皮細胞を供給し続け、疾患の発症をほぼ完全に抑制することができました(図1)。胸腺はT細胞を産生するという重要な臓器であるにもかかわらず、思春期を過ぎたころからサイズと機能が低下する(胸腺退縮)ことが知られていますが、生後すぐにmTECSCの活性が低下しはじめること、その一方でT細胞側の異常によりT細胞産生ができないマ

ウスでは、その活性が年をとっても高く維持されていることが明らかになりました(図2)。以上の結果は、長らく免疫学の大きな謎のひとつである胸腺退縮のメカニズムを知る重要な手掛かりになると同時に、胸腺組織の活動と免疫機能を制御する方法論の開発にも大きく貢献すると考えられます。

今後の展望

T細胞の産生臓器である胸腺の機能低下は、加齢に伴う免疫機能の緩徐な変容(免疫老化)の最初の兆候と捉えることができます。感染症、癌、成人病など年齢と共に徐々に増加する様々な疾患に、免疫老化が共通の基盤として関係することを示唆するエビデンスが近年得られつつあり、この研究を今後、これらの疾患の発症機序や病態の理解、その予防や治療法の開発へと広げていきたいと考えています。また胸腺組織は、化学療法や放射線治療により顕著な傷害を受けることも最近明らかになっており、こうした治療を受けた患者さんが正常な免疫系を早期に回復するための方法論の開発にも、大きく寄与するものと期待されます。

関連する科研費

平成24-26年度 基盤研究(C)「胸腺髄質上皮幹細胞の同定」

平成25-26年度 新学術領域研究(研究領域提案型)「免疫老化、自己免疫疾患発症における胸腺髄質上皮細胞の変容とその意義」

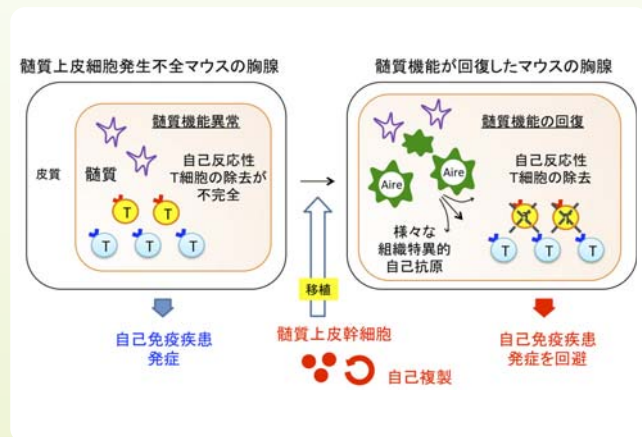


図1 胸腺髄質上皮幹細胞の同定とその移植による中樞性自己寛容の回復と維持

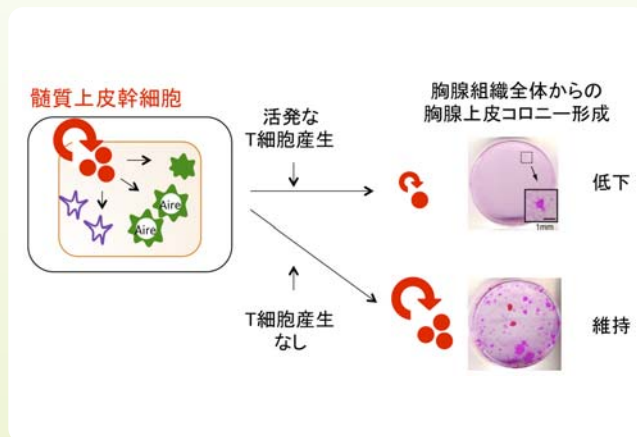


図2 生後直後の活発なT細胞産生は、髄質上皮幹細胞の活性低下をもたらす