



病原性 (病気を起こす) 免疫記憶の形成と維持機構の解明



研究者所属・職名:
千葉大学・大学院医学研究院・教授

ふりがな なかやま としのり

氏名: 中山 俊憲

主な採択課題:

- [基盤研究\(S\)「Pathogenicな免疫記憶の形成と維持機構の解明」\(2014-2018\)](#)
- [基盤研究\(S\)「病原性免疫記憶の成立機構の解明 - 難治性炎症疾患の病態の理解へ -」\(2019-2023\)](#)
- [挑戦的研究\(開拓\)「「免疫記憶を代謝で制御する」: 脂肪酸代謝調節による記憶T細胞の形成と機能制御」\(2018-2021\)](#)
- [挑戦的萌芽研究「肺および肝臓内の炎症細胞インビボライブイメージングシステムの構築」\(2011-2012\)](#)
- [基盤研究\(B\)「メモリー-Th1/Th2細胞の形成と機能維持のエピジェネティック制御に関する研究」\(2009-2011\)](#)
- [特別研究員奨励費「メモリーT細胞の形成と機能維持及びクロマチン再構築の研究」\(2009-2010\)](#)

分野: 免疫学、アレルギー学

キーワード: アレルギー・免疫関連疾患、記憶型病原性Th2細胞、気管支喘息、エピジェネティクス

課題

●なぜこの研究をおこなったのか? (研究の背景・目的)

花粉症やぜんそくなどのアレルギー疾患や、関節リウマチなどの自己免疫疾患といった難治性の免疫関連疾患の治療は対症療法のみで根治治療法は未だ確立していない。これらの疾患の治療法開発には、免疫記憶細胞の分化・維持・多様な機能獲得の分子機構の理解が必須である。そこで我々は、「生体内では、それぞれのヘルパーT細胞分画(Th1, Th2等)に病原性の(Pathogenic)記憶Th細胞が生まれて炎症を引き起こす」という仮説のもと、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解明し、病原性記憶Th細胞の制御法開発を目指した。

●研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

以下の3点に焦点を当て、研究を行なった。

- (1) アレルギー性気道炎症を起こす多様な“病原性記憶Th2細胞”の解析から、病原性機能の獲得や維持を担うマスター転写因子や、サイトカイン遺伝子の転写記憶を司るエピジェネティック制御機構を解明した。
- (2) 微小環境(場)の時空間的解析による免疫記憶の制御因子を同定した。
- (3) ヒト(患者)の組織及び細胞で、動物実験の結果について検証した(Proof of Concept: POC)。

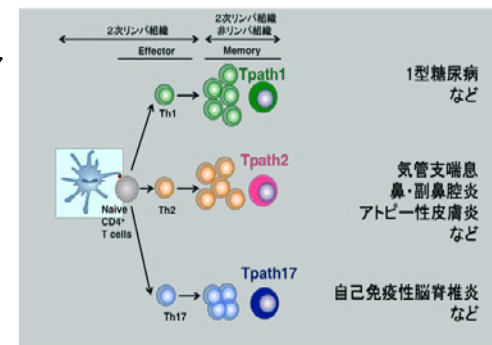


図1 病原性記憶ヘルパーT (Tpath) 細胞と炎症疾患

病原性 (病気を起こす) 免疫記憶の形成と維持機構の解明

研究成果

●どんな成果がでたか? どんな発見があったか?

本研究による主な成果として、以下の3つが挙げられる。

1. ぜんそくなどの重症アレルギー疾患のメカニズム解明、抗体の開発 (Science Immunology 2016)

炎症局所への炎症細胞浸潤に重要な役割を果たすCD69分子のリガンドであるミオシン軽鎖9 (Myl9)の同定に成功した。Myl9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ため、Myl9分子の相互作用を阻害する抗体を作成し喘息マウスに投与したところ、喘息が全く起こらなかった。

現在は企業と共同でヒトへの投与が可能なヒト型抗体を作成し、実用化に向けて開発中。

2. アレルギーなどのTh2病について、新たなコンセプトを提唱 (Ann. Rev. Immunol. 2017)

これまでの研究成果をまとめ、「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病原性 (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。

3. 重症アレルギー疾患を引き起こす組織線維化のメカニズムを解明 (Immunity 2018)

IL-33によって記憶Th2細胞に誘導されるAmphiregulin分子に着目し、生体内における病原性誘導機構の解析を行った結果、Amphiregulinを特異的に産生し、気道の線維化に深く関与する「線維化誘導-病原性記憶Th2細胞」を発見し、好酸球が産生する線維化に関わる機能分子Osteopontinを同定した。

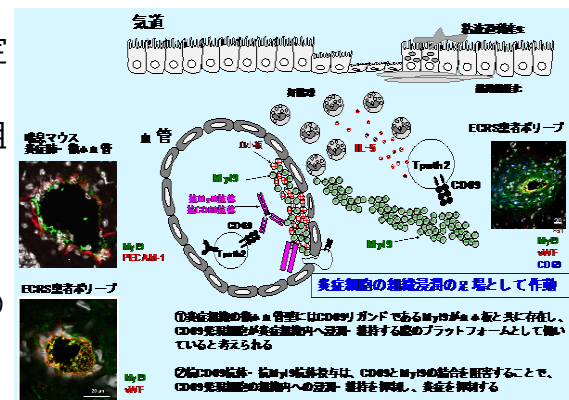


図2 炎症細胞の肺への浸潤に重要なCD69-Myl9システム

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

我々が提唱した「病原性記憶Th細胞が免疫関連炎症疾患を誘導・遷延化する」という新たなコンセプトを確立するため、本研究での発見をベースに、分化メカニズムの解明をめざし、**Human Immunology**にも視点をおいた研究を実施中。

ヒトで鍵となる細胞、機能分子を同定することで、**難治性炎症疾患の新規治療戦略の提案 (選択的阻害)**、さらには、より有効で安全な感染症ワクチン開発が期待される。

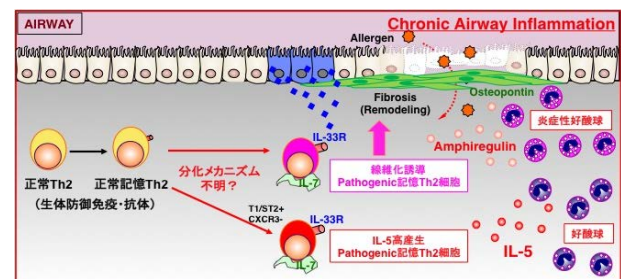


図3: 病原性記憶Th2細胞による好酸球性気道炎症・線維化