



## 免疫難病の発症機序の解明と新たな治療戦略

研究者所属・職名：  
大学院医歯薬学研究部（歯学域）・教授

ふりがな いしまる なおずみ

氏名：石丸 直澄

主な採択課題：

- [基盤研究（A）「環境因子による自己反応性獲得機構の解明～自己免疫疾患の新たな病因論～」（2016-2018）](#)
- [基盤研究（A）「臓器間コミュニケーションを介した自己免疫疾患発症機序の解明」（2019-2023）](#)
- [挑戦的研究（萌芽）「自己免疫性胚中心反応の分子機序の解明と新たな自己免疫疾患治療戦略」（2016-2017）](#)

分野：免疫学、病理学

キーワード：自己免疫疾患、シェーグレン症候群、免疫難病、ケモカイン、マクロファージ、T細胞

### 課題

#### ●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

私たちの体には、絶えず無数の病原体から防御する免疫システムが存在している。一方で、性ホルモン、加齢、メタボリズムなどの影響で免疫システムに不具合が生じると、自身の組織や細胞が攻撃の対象になってしまう自己免疫疾患が発症することがある（図1）。この疾患は全身どの臓器でも標的となる可能性があり、世界中で多くの患者が様々な免疫難病に苦しんでいる。本研究では、自己免疫疾患の動物モデルを中心に免疫システム異常の分子機序を明らかにするとともに、新たな治療法や診断法の開発を目指している（図1）。

#### ●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

ドライマウス・ドライアイを主徴とするシェーグレン症候群は原因不明の免疫難病である。その疾患モデルを用いて、病変に浸潤する種々の免疫担当細胞における遺伝子発現を網羅的に解析を行ったが、病気が発症する段階と慢性化する段階とでは免疫細胞の浸潤分画が異なり、長期にわたる詳細な病態解析を必要とした。また、疾患モデルで見出された結果が実際の患者サンプルを用いた解析で一致しているか否かについて検討したところ、キー分子候補の発現には患者間で大きく異なっていることが判明し、さらに複数のパラメータを用いて、病態との相関を検討した。

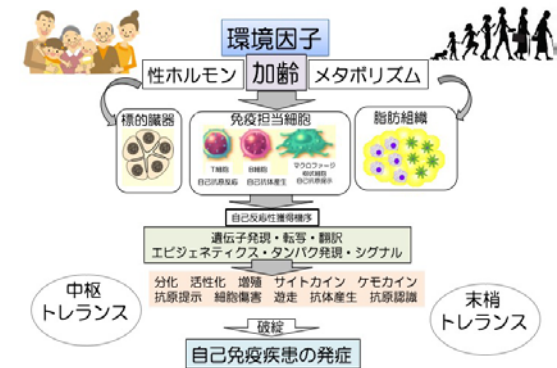


図1 免疫制御機構の異常



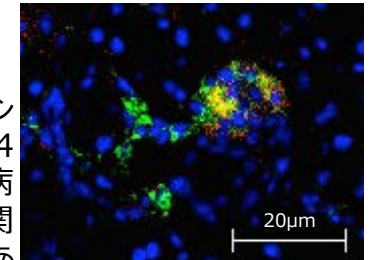
## 免疫難病の発症機序の解明と新たな治療戦略

### 研究成果

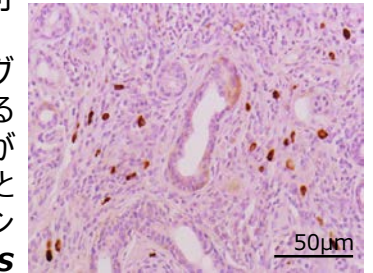
#### ●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

シェーグレン症候群の疾患モデルの唾液腺病変に浸潤するマクロファージには、CD11bを強く発現する分画が存在し、ケモカインであるCCL22産生が亢進していることが判明した（図2）。一方で、疾患モデルの末梢T細胞にはCCL22の受容体であるCCR4を強く発現するCD4陽性T細胞が存在していることが明らかとなった。さらに、疾患モデルへの抗CCL22抗体投与によって唾液腺病態が抑制されていた。加えて、患者生検組織において、病理組織評価とCCL22陽性マクロファージの浸潤細胞数が正の相関関係を示していた（図2）。従来、獲得免疫系が自己免疫病変の主体であると考えられていたが、自然免疫系の代表的細胞であるマクロファージが自己免疫病変の形成に極めて重要な役割を果たしており、マクロファージを標的とした新たな治療法の開発の可能性が示された（*Front in Immunol* 2018）。

自己免疫疾患の診断には血清中の自己抗体の存在が重要であるが、その産生機構は不明な点が多い。本研究では、シェーグレン症候群の疾患モデルを用いて、自己抗体の産生に重要な役割を果たす濾胞ヘルパーT細胞の割合の上昇が病態と相関することが明らかになった。また、転写因子であるAchaete-Scute Homologue 2 (Ascl2)を介して、濾胞ヘルパーT細胞の分化が促進し、自己抗体の産生に繋がっていることが判明した。さらに、抗CD20抗体の疾患モデルへの投与により病態が抑制されたことから、B細胞を起点とした治療法の可能性が示唆された（*Am J Pathol* 2019）。加えて、CXCL12やCCL21などのケモカイン分子が、T細胞の分化や活性化に重要な役割を果たしていることを自己免疫疾患モデルを用いて明らかにされた（*Arthritis Rheumatol* 2017, *J Exp Med* 2017）。一方で、自己免疫疾患と発癌というユニークなテーマにも取り組んでいる（*Lab Invest* 2016）。これらの結果は、自己免疫疾患の発症機序の解明につながる可能性を有している。



疾患モデルでのCCL22産生マクロファージ



患者病変でのCCL22産生マクロファージ

図2 CCL22産生マクロファージ

### 今後の展望

#### ●今後の展望・期待される効果

免疫難病の疾患モデルを用いた多角的な研究から、種々のケモカイン分子が病態の制御に極めて重要であることが判明した。今後は全身のケモカインネットワークと免疫調節機構の解明とともに、自己免疫疾患の発症機序の全容を明らかにすることを目指したい。また、臓器間コミュニケーションを介した自己免疫疾患の発症機序の解明に向けた研究を進めている（図3）。さらに、病因論に基づいた免疫難病の新たな診断・治療法につながる研究を展開する予定である。対症療法が主体である自己免疫疾患の根治療法の開発に向けて、様々な視点から難病克服の手助けができればと願っている。

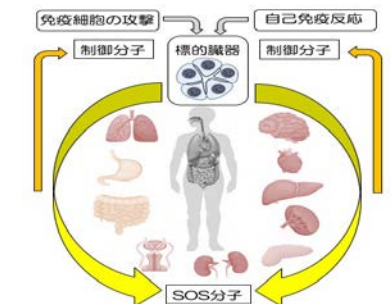


図3 臓器間コミュニケーション