

## Press Release

プレスリリース

報道解禁：8月8日 AM4時（新聞：8月9日付朝刊）

この資料は、兵庫県教育委員会記者クラブ、神戸民放記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブに配信しています。

2023年8月1日

国立大学法人 神戸大学

## 樹状細胞が自己リンパ球を見分ける仕組みを発見 -新しい抗がん剤開発への応用-

神戸大学大学院医学研究科の齊藤泰之講師、小森里美学術研究員、的崎尚特命教授らの研究グループは、免疫反応の司令塔である樹状細胞が、リンパ球の表面に発現するCD47という分子を認識することでリンパ球の生存を制御することを明らかにしました。この発見は、樹状細胞がいかにか自己の細胞を認識するかという免疫学の本質的な問いの新たな解明に繋がるとともに、この仕組みを利用した新たな抗がん剤の開発に繋がることが期待されます。

この研究成果は、2023年8月7日（米国東部時間）の週に、米国科学誌「*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*（米国科学アカデミー紀要）」にオンライン掲載されます。

### ポイント

- ✓ リンパ球の一種であるT細胞のみにCD47分子を欠損させた遺伝子改変マウスでは末梢T細胞の数が著しく減少していた。
- ✓ CD47欠損T細胞はネクロトーシスという種類の細胞死によって減少することが明らかとなった。
- ✓ この細胞死の機序として、活性化した樹状細胞がT細胞にネクロトーシスを直接誘導することが明らかとなった。
- ✓ 本結果により、CD47は末梢組織におけるT細胞の生存を維持することで、アレルギーやがんに対する適切な免疫応答の誘導に重要な役割を担っていることが示された。

### 研究の背景

私たちの体を病原体から守っている免疫細胞には自分自身（自己）と病原体（非自己）を見分ける仕組みが備わっております。中でも、自然免疫細胞の一種である樹状細胞（※1）は、細胞の表面に発現するさまざまな受容体を介して生体内に侵入した病原体を認識する

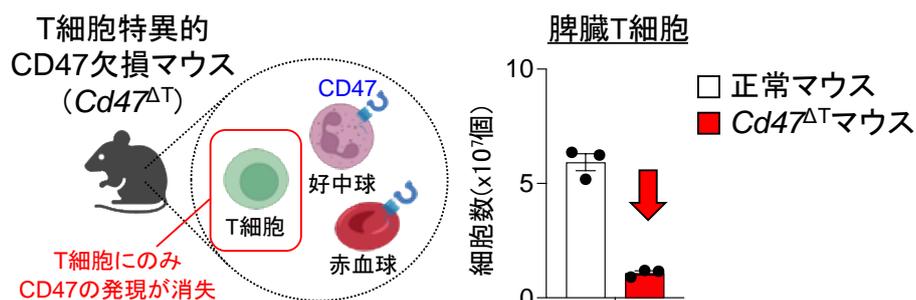
ことで病原体を排除する強力な免疫反応が誘導されます。一方で、樹状細胞が自己由来の細胞をどのように認識するのか、さらにはその自己を認識する機構の破綻によって、どのような免疫反応が生じるのかについて、今日まで詳しくは明らかになっていません。

これまでに研究グループは、樹状細胞の表面に発現する SIRP $\alpha$  (サープアルファ) (※2) と呼ばれる分子を発見し、SIRP $\alpha$  が CD47 (※3) という分子と結合 (細胞間の情報のやり取りを担う CD47-SIRP $\alpha$  系を形成) することで、さまざまな免疫応答に関与することを見出していました。一方、正常な免疫細胞は細胞表面に CD47 を発現することで免疫細胞からの攻撃から逃れることが想定されていたものの、その詳しい仕組みについてはこれまで明らかになっていませんでした。

## 研究の内容

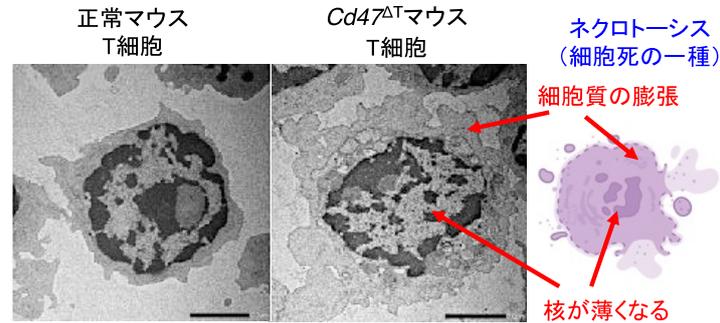
今回研究グループは、免疫応答の中心である T 細胞 (※4) の生存の制御機構に注目しました。T 細胞はリンパ球の一種で感染細胞やがん細胞を殺すキラーT 細胞や他の細胞による免疫応答を助けるヘルパーT 細胞に分けられます。これらの T 細胞は脾臓やリンパ節の中に留まっており、樹状細胞から自己や病原体由来の情報を受け取ります。研究グループが、T 細胞のみに CD47 を欠損させた遺伝子改変マウス (※5) ( $Cd47^{\Delta T}$  マウス) を作製したところ、脾臓やリンパ節内の T 細胞の数が著しく減少していることが分かりました (図1)。

図1  $Cd47^{\Delta T}$  マウスにおける T 細胞数の減少



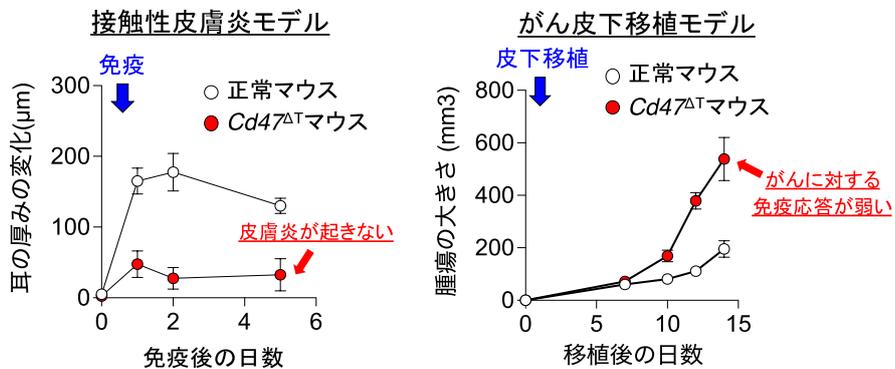
そこで、T 細胞の減少の原因を調べるために  $Cd47^{\Delta T}$  マウスの T 細胞の形態や遺伝子の発現を解析したところ、 $Cd47^{\Delta T}$  マウスの T 細胞は細胞死の一つであるネクロトーシス (※6) による細胞死が生じていることが明らかとなりました (図2)。

図2 CD47 欠損 T 細胞のネクロトーシスによる細胞死



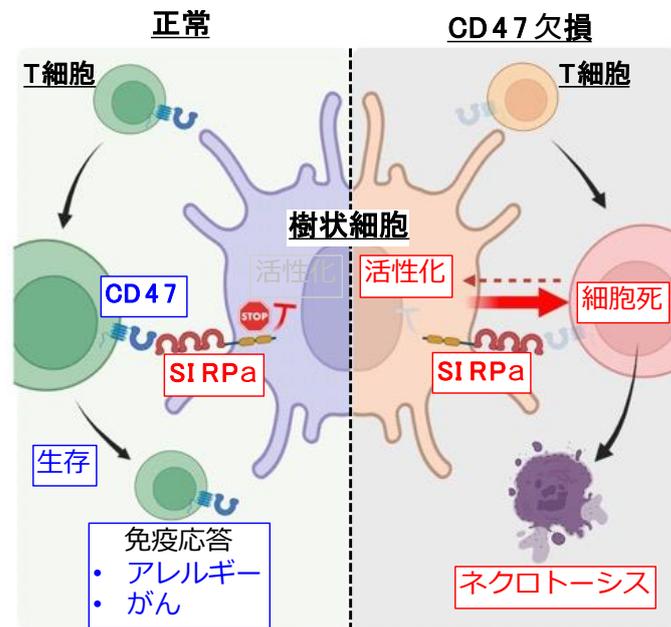
全身性に CD47 を欠損させたマウスにおいてはこのような T 細胞特異的な細胞死を認めないことから、T 細胞以外の細胞、特に樹状細胞が  $Cd47^{\Delta T}$ マウスの T 細胞に対してネクロトーシスを誘導している可能性が考えられました。実際に樹状細胞と T 細胞を共培養したところ、樹状細胞との直接の相互作用によって CD47 欠損 T 細胞に対してネクロトーシスが誘導されることが明らかとなりました。さらに、この T 細胞の減少が実際の免疫応答にどのような影響を与えるかを調べる目的で、接触性皮膚炎モデルならびにがんモデルを用いて検討を行いました。その結果、 $Cd47^{\Delta T}$ マウスは接触性皮膚炎の発症に抵抗性を示しただけでなく、皮下に移植したがんが著しく増大しました(図3)。

図3  $Cd47^{\Delta T}$  マウスにおける免疫応答の減弱



本研究結果により、樹状細胞が T 細胞上に発現する CD47 を見分けることによって、正常 T 細胞に対しては生存を、CD47 を発現していない T 細胞に対しては細胞死を誘導することが分かりました(図4)。この樹状細胞が T 細胞の生存を制御することによって、T 細胞による適切な免疫応答が誘導されることが今回の研究で示されました。

図4 樹状細胞によるT細胞に対する生存制御機構



#### 今後の展開

現在、研究グループは CD47 と SIRP $\alpha$  との相互作用を標的とした新たながん治療薬の開発に取り組んでおります。この CD47-SIRP $\alpha$  系は樹状細胞やマクロファージががん細胞を攻撃する際の分子ブレーキ (免疫チェックポイント) として働くことが判明し、CD47-SIRP $\alpha$  系を標的とした薬剤は現在がんに対する新しい免疫療法として臨床試験が進められております。

今回発見された樹状細胞による細胞死の誘導はこれまで想定されていた機序と全く異なるものであり、今後の CD47 と SIRP $\alpha$  を標的とした新規がん治療薬の開発につながる重要な発見であり、現在がん細胞に対しても同様な細胞死の誘導機構を有するかにつきさらに研究を進めております。

#### 用語解説 (省略可)

##### ※1 樹状細胞

白血球の1種であり、外来抗原 (細菌、ウイルス、又は死んだ細胞など) を捕食消化し、消化したこれら外来抗原の一部を未熟な T リンパ球に提示 (情報伝達) することで、T リンパ球を活性化され、免疫応答を誘導する細胞 (プロフェッショナル抗原提示細胞) である。

## ※2 SIRP $\alpha$

細胞の内外を分ける細胞膜上に存在する膜タンパク質の一つで、マクロファージに豊富に存在している。SIRP $\alpha$ はマクロファージの貪食標的となる細胞上の別の膜タンパク質CD47と結合することで、その貪食の活性調節を担っている。SIRP $\alpha$ は、Signal regulatory protein  $\alpha$ の略。

## ※3 CD47

細胞の内外を分ける細胞膜上に存在する膜タンパク質の一つで、すべての細胞膜上に発現しており、自己マーカー分子の一つとしての役割を有すると考えられている。さまざまながん細胞でCD47の発現が増加しており、貪食細胞による排除からの回避に重要であると考えられている。

## ※4 T細胞

白血球(リンパ球)の一種で、胸腺(Thymus)でつくられることからT細胞と呼ばれている。樹状細胞などの抗原提示細胞により外来抗原特異的に活性化して、生体内に侵入した外来抗原に対する獲得免疫応答を誘導したり直接排除するために働く。

## ※5 遺伝子改変マウス

遺伝子工学的技術により人為的に作製された特定の遺伝子に欠損をもつマウス。遺伝子破壊マウスを解析することにより、特定の分子の動物個体レベルにおける未知の機能や疾患との関連が解明できる。

## ※6 ネクロトーシス

細胞自身が有するプログラムによって引き起こされる細胞死の一種。アポトーシス(自死)とネクロトーシス(壊死)の両方の特徴を持つことからネクロトーシスと命名された。

## 謝辞

---

本研究は、主に日本医療研究開発機構(AMED)次世代がん医療加速化研究事業(P-PROMOTE)ならびに次世代がん医療創生研究事業(P-CREATE)、JST共創の場形成支援プログラム(COI-NEXT)、科学研究費補助金事業基盤研究(A)、同事業基盤研究(C)、ならびに同事業若手研究の支援を受けて実施されました。

## 論文情報

---

### ・タイトル

“CD47 promotes peripheral T cell survival by preventing dendritic cell–mediated T cell necroptosis”

(CD47 は樹状細胞からのネクロプトーシスの抑制により末梢性 T 細胞の生存を促進する)

DOI :

### ・著者

小森里美<sup>1)2)</sup>、齊藤泰之<sup>2)\*</sup>、西村太一<sup>2)</sup>、Respatika Datu<sup>2)</sup>、遠藤広美<sup>3)</sup>、吉田弘樹<sup>2)</sup>、杉原理沙<sup>2)</sup>、飯田理恵<sup>2)</sup>、Afroj Tania<sup>1)2)</sup>、Oduori Okechi<sup>1)2)</sup>、仁田英里子<sup>3)</sup>、小谷武徳<sup>2)</sup>、村田陽二<sup>2)</sup>、金子和光<sup>4)</sup>、仁田 亮<sup>3)</sup>、大西浩史<sup>5)</sup>、的崎 尚<sup>1)2)\*</sup>

\*共同責任著者

- 1) 神戸大学大学院医学研究科 生化学・分子生物学講座 生体シグナル制御学部門
- 2) 神戸大学大学院医学研究科 生化学・分子生物学講座 生化学・シグナル統合学分野 (シグナル統合学)
- 3) 神戸大学大学院医学研究科 生理学・細胞生物学講座 生体構造解剖学講座
- 4) 群馬大学大学院医学系研究科 内科学講座 腎臓・リウマチ内科学
- 5) 群馬大学大学院保健学系研究科 生体情報検査科学講座

### ・掲載誌

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (米国科学アカデミー紀要)

## 問い合わせ先

---

< 研究について >

■神戸大学医学研究科 生化学・分子生物学講座 生化学・シグナル統合学分野 (シグナル統合学)

講師 齊藤 泰之

TEL : 078-382-5601 E-mail : ysaito@med.kobe-u.ac.jp

< 報道担当 >

■神戸大学総務部広報課

TEL : 078-803-5106 E-mail : ppr-kouhoushitsu@office.kobe-u.ac.jp