

分野:生命科学・医学系

キーワード:Th1-Treg、IFN- γ 、EAE、VeDTR システム、自己免疫疾患

自己免疫性の神経疾患から体を守る Th1-Treg —免疫制御因子インターフェロン γ が鍵を握る抑制機構—

【研究成果のポイント】

- ◆ 多発性硬化症^{※1}の動物モデルである EAE(実験的自己免疫性脳脊髄炎)^{※2}発症マウス脳内において、インターフェロンガンマ(IFN- γ)^{※3}の刺激が制御性 T 細胞(Treg)^{※4}の分化を制御していることを明らかに。
- ◆ IFN- γ 刺激により Treg が Th1 型 Treg(Th1-Treg)^{※5}へ分化し、この Th1-Treg が病変部に集積することで病気の悪化を抑えていることを発見。
- ◆ 病気の悪化を抑える Th1-Treg の機能亢進による新規治療法の開発が期待される。

❖ 概要

大阪大学微生物病研究所 岡本将明特任研究員(研究当時)、山本雅裕教授(免疫学フロンティア研究センター、感染症総合教育研究拠点兼任)らの研究グループは、多発性硬化症の動物モデルである EAE 発症マウスにおいて、IFN- γ の刺激によって Treg から Th1-Treg への分化が誘導され、この Th1-Treg が病変部に集積することで病気の悪化を抑えていることを明らかにしました。

多発性硬化症は、本来なら私たちの身

体に侵入した病原体を退治してくれるはずの免疫系が暴走して自身の神経組織を傷つけてしまう自己免疫疾患の一種です。発病原因ははっきりと分かっていませんが、30歳前後での発病率が高く、そのうち約7割が女性です。日本では指定難病として認定されており、患者数は約17,000人と推定されています。症状の再発、悪化を抑えるために、免疫抑制剤等を投薬する対症療法が取られますが、根本治療法は確立されていません。

多発性硬化症や EAE で、T 細胞の一種である Treg は病態進行を抑制するとされてきましたが、その詳細な機能、特に Th1-Treg 等の各亜集団(サブセット)の役割については未解明でした。本研究では Th1-Treg のみを除去したマウスにより解析を実施し、シングルセル RNA-seq 解析^{※6}を駆使した結果、EAE 脳内において、主に T 細胞から分泌される IFN- γ が Treg の Th1-Treg への分化を誘導すること、さらに Th1-Treg が炎症を抑制し、EAE の増悪化を防いでいることを見出しました(図1)。本研究結果により、Th1-Treg を標的とした新規免疫療法や病態検査法の開発が期待されます。

本研究結果は、米国科学誌「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (米国科学アカデミー紀要)」(オンライン)に日本時間 11 月 19 日(火)に公開されます。

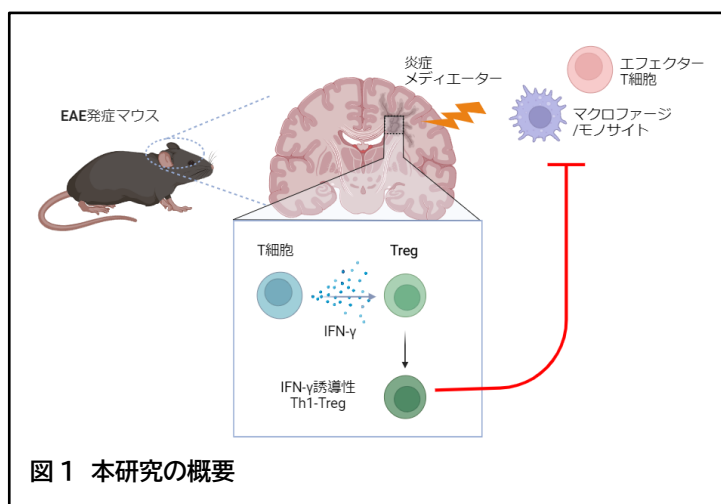


図1 本研究の概要

❖ 研究の背景

私たちの免疫系は、外部から侵入する病原体を異物と認識して排除しますが、時に自己を異物と誤認し攻撃することで自己免疫疾患が生じます。多発性硬化症は、免疫系が神経線維を包む鞘(さや)である髄鞘を攻撃し破壊(脱髄)してしまう自己免疫疾患です。EAE 発症マウスがその研究用の動物モデルとして長く使用されていますが、実際の病気とは異なる点があります。特に IFN- γ の役割がその一つで、多発性硬化症では IFN- γ が増悪因子とされる一方、EAE では保護因子として機能することが示されています。このパラドックスの解明は今も進行中で、EAE における IFN- γ の生理機能の研究が様々な方面で行われています。

また、EAE の病態形成には多くの免疫細胞が関与しており、免疫抑制機能を持つ Treg は病態の進行を抑える細胞です。Treg には様々なサブセットが存在し、Th1-Treg はその一つです。動物モデルでは、健常マウスから全 Treg を除去すると全身性の自己免疫疾患を引き起こしますが、Th1-Treg のみを除去しても、そのような自己免疫症状にはなりません。一方で、いざ自己免疫疾患が発症した場合に、Th1-Treg が病態にどのように関与するかは、まだ十分に解明されていません。

❖ 研究の内容

山本教授らの研究グループはまず、シングルセル RNA 解析により、EAE を発症したマウス脳内の Treg に IFN- γ 刺激を受けた痕跡があることを突き止めました。脳内の IFN- γ の産生元を調べると T 細胞が主要な産生細胞であること示唆されたため、遺伝子改変技術を用いて T 細胞からの IFN- γ の産生をなくしたところ、Treg における IFN- γ 刺激の痕跡が薄れました。

そこで、IFN- γ の受容体を持たないマウスを製作し、Treg が IFN- γ 刺激を受ける生理的意義を調べました。IFN- γ 受容体を失ったマウスが EAE に対して弱くなることは以前から知られていましたが、本研究から、Treg 限定的に IFN- γ 受容体が失われただけでも、EAE の病態が著しく悪化することが分かりました。また、IFN- γ 受容体の欠損により、脳内での Treg から Th1-Treg への分化が著しく阻害されていることを発見しました(図2)。

そこで、同グループが以前開発した Th1-Treg だけを標識、除去できる VeDTR マウス^{※7} を使って Th1-Treg の局在を調べたところ、脳の病変部に集積していました(図3)。さらにジフテリアトキシン^{※8} 投与によって体内から Th1-Treg を除去したところ、脳内浸潤マクロファージ/モノサイトやエフェクター T 細胞の炎症性免疫反応が高まっており、EAE の病態が悪化しました(図4)。以上のことから、IFN- γ による Th1-Treg 分化誘導が、EAE において炎症反応を抑える重要な生体保護機構であることが示唆されました。

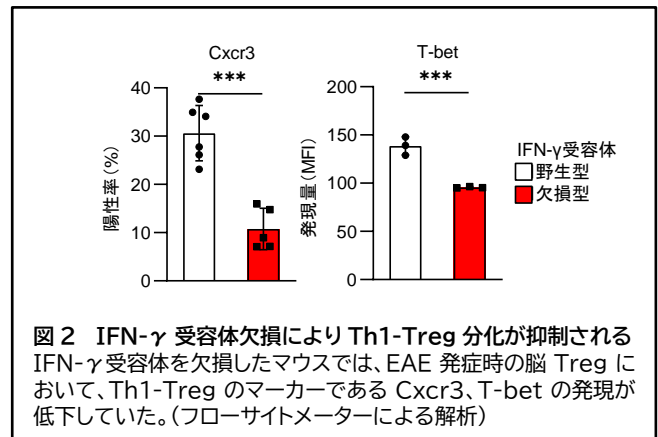


図2 IFN- γ 受容体欠損により Th1-Treg 分化が抑制される
IFN- γ 受容体を欠損したマウスでは、EAE 発症時の脳 Treg において、Th1-Treg のマーカーである Cxcr3、T-bet の発現が低下していた。(フローサイトメーターによる解析)

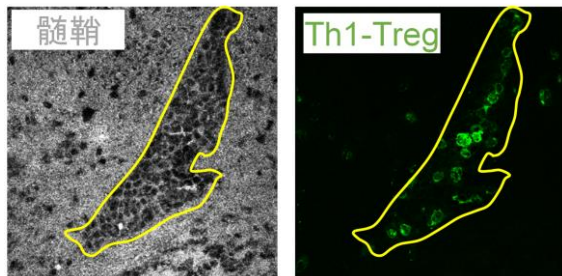


図3 EAE 病変部に Th1-Treg が集積する
EAE を発症した VeDTR マウスの小脳白質の免疫染色画像。病変部(黄色線で囲まれた脱髄部)に Th1-Treg が集まっている。

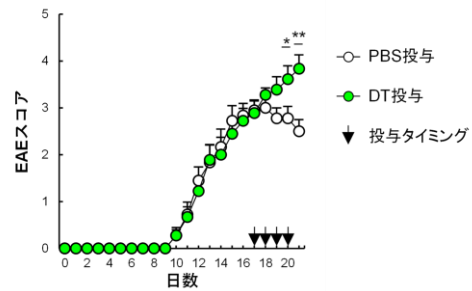


図4 Th1-Treg 除去により EAE が悪化する
EAE を発症した VeDTR マウスにジフテリアトキシン(DT)投与し Th1-Treg を除去すると、EAE スコアが上昇(悪化)した。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究は、**IFN- γ 誘導性 Th1-Treg が EAE において重要な炎症抑制機能を果たしている**ことを明らかにしました。この成果により、**Th1-Treg を標的とした新たな免疫療法の開発が期待**されます。また、多発性硬化症(ヒト)における IFN- γ の役割が、EAE(動物モデル)とは異なることが知られていますが、動物モデルにおける IFN- γ の新たな機能を明らかにしたことで、その乖離(かいり)を理解する手がかりとなり、多発性硬化症における IFN- γ の正確な機能を解明し、より効果的な治療法や脳内の Th1-Treg を測定することによる新規病態検査法等の開発が期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、日本時間 2024 年 11 月 19 日(火)に米国科学誌「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (米国科学アカデミー紀要)」(オンライン)に掲載されます。

タイトル：“IFN- γ -induced Th1-Treg polarization in inflamed brains limits exacerbation of experimental autoimmune encephalomyelitis”

著者名:Masaaki Okamoto, Ayumi Kuratani, Daisuke Okuzaki, Naganori Kamiyama, Takashi Kobayashi, Miwa Sasai and Masahiro Yamamoto

DOI: 10.1073/pnas.2401692121

なお、本研究は、科学技術振興機構(JST) 創発的研究支援事業(FOREST)「次世代型免疫細胞サブセット解析手法の開発とその実装」(Grant 番号: JPMJFR206D)の一環として行われました。

❖ 用語説明

※1 多発性硬化症

自己免疫疾患の一種。免疫系が脳や脊髄にある髄鞘(ずいしょう)を標的にして攻撃してしまう疾患。視力障害や感覚障害、運動麻痺等の神経症状が起こる。

※2 EAE(実験的自己免疫性脳脊髄炎)

Experimental Autoimmune Encephalomyelitis(実験的自己免疫性脳脊髄炎)の略。EAE を発症させたマウスが、多発性硬化症の動物モデルとして使用されている。

※3 インターフェロンガンマ(IFN- γ)

主に免疫系が分泌するたんぱく質(サイトカイン)の一種で、がんに対する免疫や自己免疫疾患に深くかかわる。

Press Release

※4 制御性 T 細胞(Treg)

獲得免疫系の T 細胞のサブセットの一つで、獲得免疫系のブレーキ役。Treg が無くなると自己免疫患になる。転写因子 Foxp3 を特異的に発現する。

※5 Th1 型 Treg(Th1-Treg)

Treg のサブセットの一つ。Treg の中でも特に、1 型ヘルパー T(Th1)細胞が集積する環境に集まり、その免疫応答を抑制すると考えられている。Foxp3 に加え転写因子 T-bet を発現する。

※6 シングルセル RNA-seq 解析

サンプル中の多くの細胞の平均化された遺伝子発現を調べる従来のバルク解析に対して、一細胞レベルでの遺伝子発現を知ることができる。近年、急速に普及してきている。

※7 VeDTR マウス

山本研究室が開発した、二つの部位特異的遺伝子組換えシステム(Cre/loxP、Flp/FRT)を併用し、任意の 2 種類の遺伝子が発現する細胞でのみ、改変 YFP 蛍光タンパク(Venus)とジフテリアトキシン受容体(DTR)を発現する新型マウス。この VeDTR マウスを利用し、Treg のサブセットの一つである Th1-Treg のみを除去したマウスでは自己免疫を起こさずに安全にがん免疫を誘導することを論文発表していた。[\(参考:2023.7.14 プレスリリース「Th1 型制御性 T 細胞の除去は安全にがん免疫を誘導する」\)](#)。

※8 ジフテリアトキシン

細菌の毒素の一つ。マウスでは毒性が低いが、ヒト型のジフテリアトキシン受容体(DTR)を発現させると高感受性となる。これを利用して、特定の細胞でだけ DTR を発現させて、ジフテリアトキシンで除去する方法が良く使われている。

【山本教授のコメント】

現在私たちは Th1-Treg を標的とした安全性の高いがん免疫療法の確立に取り組んでいます。今回の研究で、多発性硬化症のがん患者さんに対しての Th1-Treg 除去療法には注意が必要であることが示唆されましたが、このような様々な病態モデルにおける Th1-Treg の除去を通じて、Th1-Treg の安全性を詳細に評価していきたいと思えます。

❖ 参考 URL

大阪大学微生物病研究所 感染病態分野(山本研)

URL <https://immpara.biken.osaka-u.ac.jp/>

山本 雅裕 教授 研究者総覧 URL

<https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/0b3a8cfc76bb6001.html>

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学微生物病研究所 教授 山本 雅裕(やまもと まさひろ)

TEL:06-6879-8333 FAX: 06-6879-8332

E-mail: myamamoto[at]biken.osaka-u.ac.jp

❖ 報道に関する問い合わせ先

大阪大学微生物病研究所 企画広報推進室



国立大学法人 大阪大学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1

TEL: 06-6877-5111 (代)

www.osaka-u.ac.jp

Press Release

TEL:06-6879-8357 FAX: 06-6879-8360

E-mail: biken-pr[at]biken.osaka-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL:03-5214-8404 FAX: 03-5214-8432

E-mail: jstkoho[at]jst.go.jp

❖ JST 事業に関する問い合わせ先

科学技術振興機構 創発的研究推進部 加藤 豪(かとう ごう)

TEL:03-5214-7276 FAX: 03-6268-9413

E-mail: souhatsu-inquiry[at]jst.go.jp