

免疫寛容に関わる細胞の特定に世界に先駆けて成功！

金沢大学医薬保健研究域医学系／ナノ生命科学研究所の山野友義助教，華山力成教授，ミュンヘン大学（ドイツ）のルートガー・クライン教授，分子遺伝学研究所（チェコ）のドミニク・フィリップ教授らの国際共同研究グループは，リンパ節内で，遺伝性自己免疫疾患（※1）である APECED（※2）の原因遺伝子である Aire（※3）を発現する細胞を同定することに成功しました。

未熟な T 細胞（※4）が分化をする場である胸腺では，自身を攻撃する可能性がある T 細胞は除去されます。Aire はこの過程において重要な役割があり，Aire がうまく働かないと自身を攻撃する T 細胞が胸腺内で除去されず，自己免疫疾患を発症します。これまで Aire は胸腺のみで発現すると考えられてきていましたが，最近の研究から成熟した T 細胞が集まるリンパ節においても Aire を発現する細胞が存在することが示されました。しかし，どの細胞が Aire を発現しているのか，どのような役割があるかについては，複数のグループが異なった主張をしており，結論が出ていませんでした。

本研究グループは，Aire が発現する細胞に蛍光タンパク質が発現する遺伝子改変マウス（Aire レポーターマウス）2 種類と高感度の Aire 抗体を用いたフローサイトメトリー（※5）の解析により，リンパ節に存在する細胞のおよそ 0.01%のごくわずかな細胞に Aire が発現していることを発見しました。さらに，この細胞は，抗原受容体を持たない新たなリンパ球として同定され，免疫系を制御する自然リンパ球の一種と類似した特徴を持ち，リンパ節において自己を攻撃する T 細胞を除去する役割があることが分かり，本研究グループはこの細胞を「Aire-ILC3 like 細胞」と名付けました。そして，Aire-ILC3 like 細胞は，リンパ節において自己を攻撃する T 細胞を除去する役割があることを明らかにしました。

本研究成果は，リンパ節で Aire を発現する細胞は何であるのかという議論に終止符を打つものであり，免疫寛容（※6）の一部を担う新たな細胞を発見したものです。このような知見の積み重ねによって，将来，原因が不明である膠原（こうげん）病や自己免疫疾患に対する原因解明およびその治療法の確立につながることを期待されます。

本研究成果は，2019 年 3 月 27 日午前 9 時（米国東海岸標準時間）に米国科学誌「Journal of Experimental Medicine」のオンライン版に掲載されました。

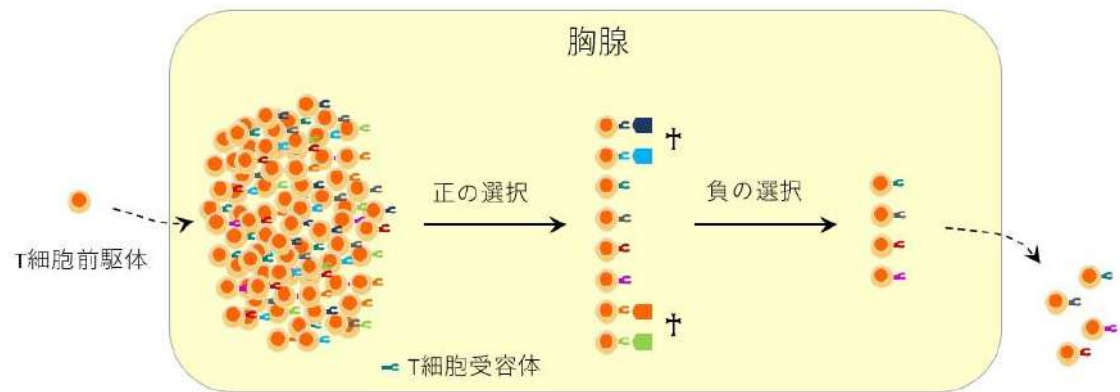


図 1. 自己に対して攻撃する T 細胞は胸腺で除去される

T 細胞前駆体は胸腺で分化・成熟する。T 細胞ごとに多様な T 細胞受容体を形成するが、その中には自己反応性 T 細胞が含まれる。自己反応性 T 細胞は胸腺内で負の選択を受け除去され、自身に対して寛容な T 細胞が分化を終え、リンパ節や脾臓といった末梢リンパ組織へと移行する。

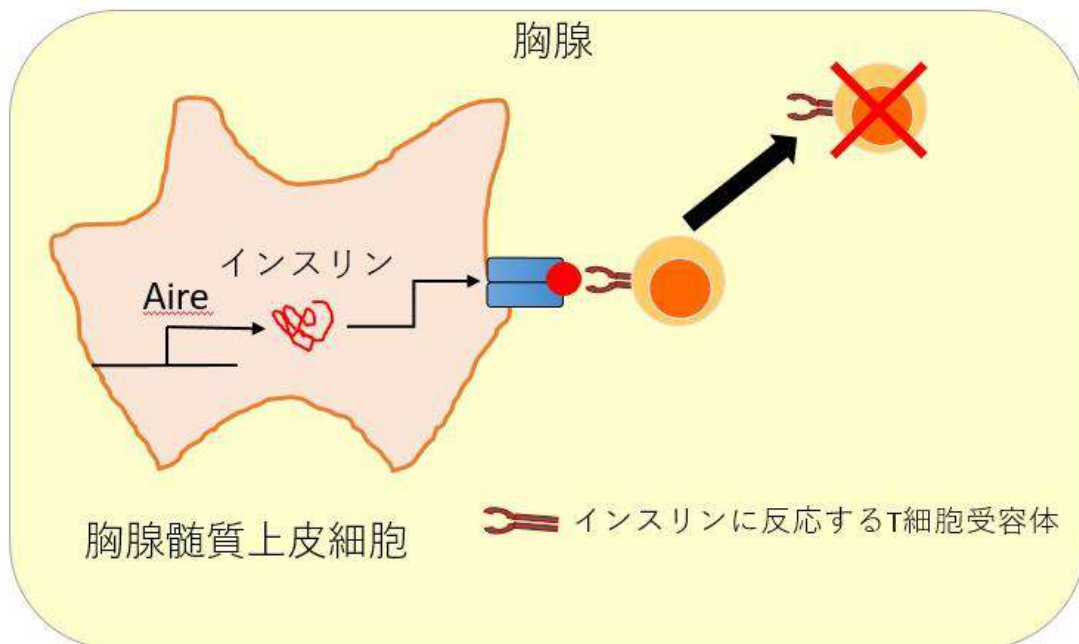


図 2. Aire は胸腺髄質上皮細胞の組織特異的抗原を誘導し、自己反応性 T 細胞除去に貢献する

胸腺髄質上皮細胞は本来特定の臓器でしか発現しないタンパク質（例 インスリン、C 反応性タンパク質など）を発現する。それによって、インスリンに反応する自己反応性 T 細胞

胞を胸腺内で除去することができる。

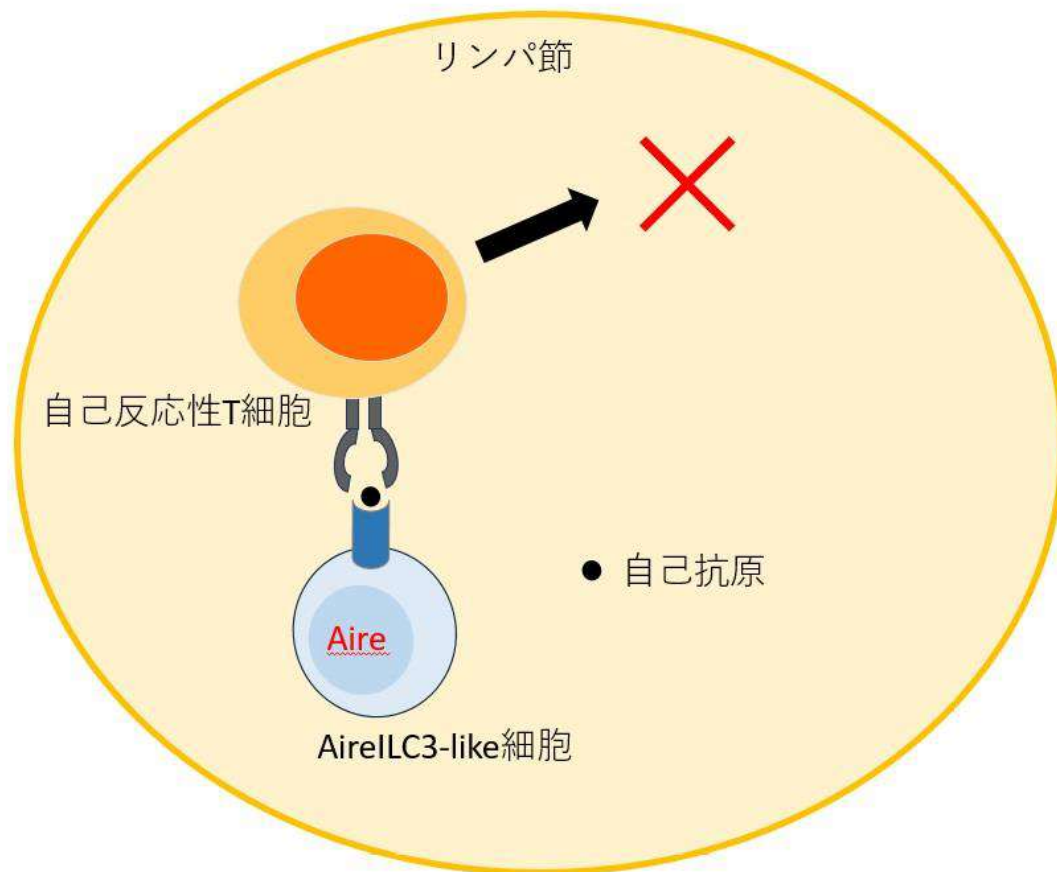


図 3. AireILC3-like 細胞はリンパ節内で自己反応性 T 細胞を除去する

リンパ節内で AireILC3-like 細胞は自己抗原を提示することで、自己反応性 T 細胞を除去することが明らかになった。

【用語解説】

※1 自己免疫疾患

本来、細菌やウイルスから自身を守る免疫系が、自分の細胞を攻撃することにより発症する疾患のこと。関節炎リウマチ、1型糖尿病、多発性硬化症など自己免疫疾患の多くは根本治療が確立されていない。

※2 APECED

Aire 遺伝子の変異により発症する臓器特異的自己免疫疾患と皮膚粘膜カンジダ症を主な症状とする常染色体劣性疾患。

※3 Aire (Auto Immune Regulator)

その名(自己免疫を制御するもの)が表すように自己免疫疾患にならないためには必須の遺伝子。主に胸腺に存在する胸腺髄質上皮細胞に発現し、組織特異的抗原の発現を促すことで自己反応性 T 細胞を除去する。

※4 T 細胞

リンパ球の一種。前駆体が胸腺に移行し、胸腺で分化・成熟して末梢リンパ組織であるリンパ節や脾臓へと移行する。細菌やウイルスに感染した細胞やがん細胞を除去する免疫系における中心的役割を果たす。

※5 フローサイトメトリー

細胞を懸濁させた液体を細胞が一行になるように流れている状態にし、細胞一つ一つにレーザーを当て、反射する光を測定することで細胞集団を構成する細胞の大きさや、細胞表面の抗原などの情報を得る方法。

※6 免疫寛容

免疫系が特定の抗原に対して働かない状況のことを免疫寛容という。自己に対する免疫寛容が破綻すると自己免疫疾患を発症する。T 細胞免疫寛容は胸腺で誘導される中枢性寛容、リンパ節や脾臓など末梢リンパ組織で誘導される末梢性寛容からなる。

日本語詳細文

<https://www.kanazawa-u.ac.jp/wp-content/uploads/2019/03/190327.pdf>