

カビによる肺線維化に有効な治療法の鍵を発見  
—肺の組織線維化を引き起こす新たな細胞集団を同定—

千葉大学平原潔准教授、中山俊憲教授らの研究グループは、富山大学の市川智巳博士、戸邊一之教授らと共同で、カビの暴露で線維化をおこした肺に「組織常在性記憶 CD4 T 細胞」という新たな細胞集団を同定しました。また、この「組織常在性記憶 CD4 T 細胞」が、組織線維化を引き起こす病原性の高い細胞集団と組織線維化を抑制する細胞からなることを見出しました。これによって、これまで不明とされていた組織線維化に至るメカニズムを明らかにしました。この研究成果は、2019年10月8日に *Nature Immunology* に掲載されました。

今回新たに同定した「組織常在性記憶 CD4 T 細胞」集団のうち、病原性の高い細胞集団を治療標的とすることで、難治性の肺の組織線維化において有効な治療法を確立することが期待されます。

本研究グループは、カビによって誘導される肺組織の線維化を解析する目的で、ヒトで色々な肺の病気を引き起こすカビであるアスペルギルス フミガタスを用いて、マウスで肺の組織線維化が起こるモデルを作りました。カビを7週間に渡って暴露したマウスの肺では、正常（コントロール）のマウス肺と比べて、肺の中に炎症細胞が多数集まっており（図1 上段）、組織の線維化が進行していました（図1 下段）。

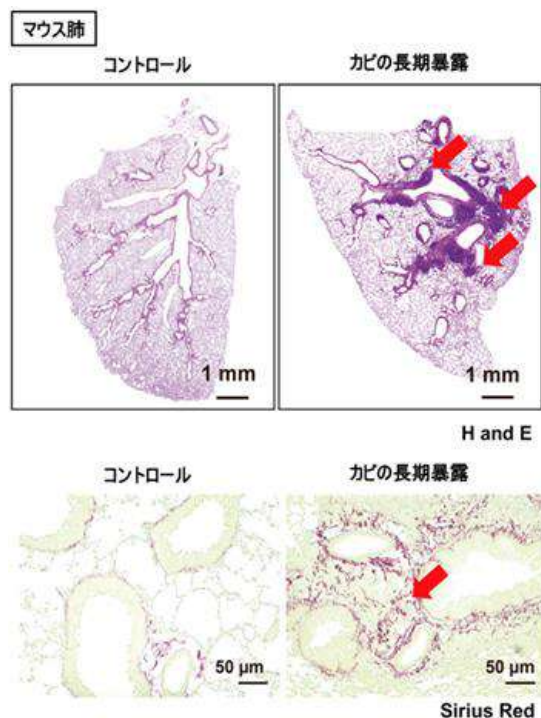


図1 アスペルギルス（カビ）の長期暴露で肺に炎症細胞の集積（上段）と線維化反応（下

段) が誘導される

カビを長期間に渡って暴露したマウスの肺を詳しく解析したところ、新たな細胞集団やその構造が明らかになりました。まず第1に、体内を移動せず3ヶ月以上に渡って肺の組織中に住み続ける「組織常在性記憶 CD4 T 細胞」という特殊な細胞集団を同定しました。第2に、「組織常在性記憶 CD4 T 細胞」集団は、これまで知られてきた体内を循環する T 細胞（ナイーブ T 細胞、エフェクターメモリー T 細胞）と比べて、線維化に関連する遺伝子が高発現していることがわかりました。第3に、「組織常在性記憶 CD4 T 細胞」は CD103 という細胞表面マーカーで2つのサブグループに分かれることを明らかにしました。この中で、CD103 陰性の「組織常在性記憶 CD4 T 細胞」(Tissue resident memory ; Trm) は、線維化を誘導する様々な炎症性サイトカインという生理活性物質を多く産生していることがわかりました。一方で、CD103 陽性の「CD4 Trm 細胞」の中では、制御性 T (regulatory T; Treg) 細胞のマーカー転写因子である Foxp3 が高発現していることがわかりました。なお、Treg 細胞は、生体内の過剰な炎症反応を抑制することが知られています (図 2)。

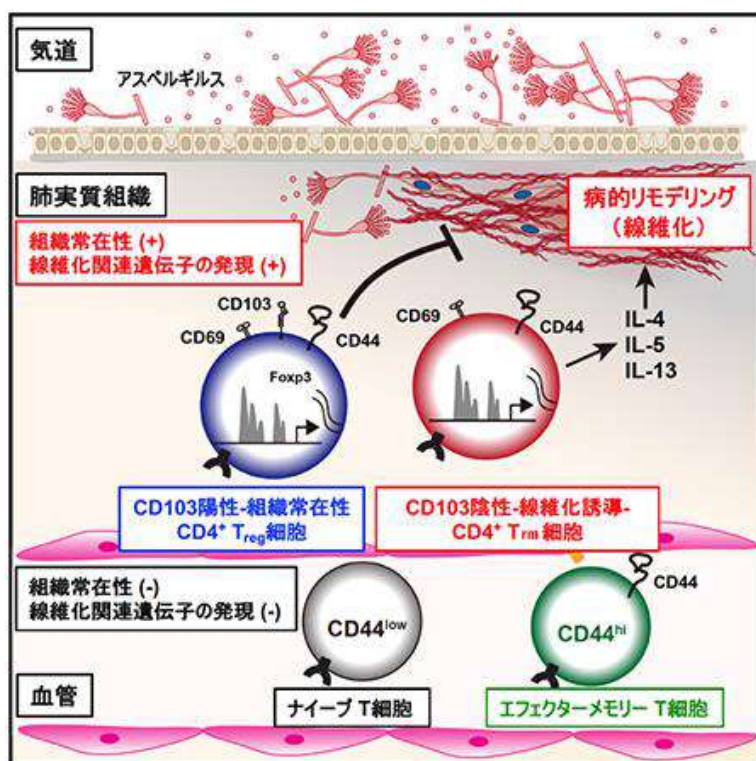


図 2 アスペルギルスの長期暴露で誘導される組織常在性記憶 CD4T 細胞と肺の組織線維化

さらに別の実験で、「CD4 Trm 細胞」が肺の線維化に関わっているのかを調べる目的で、

特殊な化合物を使って、肺の中を「CD4 Trm 細胞」だけの状態にしました。このような状態でも肺の強い線維化反応が起こりました。つまり、「CD4 Trm 細胞」が肺の線維化を誘導することが判明しました。

最後に、CD103 陰性の「CD4 Trm 細胞」と CD103 陽性の「組織常在性 Treg 細胞」がそれぞれ肺の線維化反応にどのように関わっているのかを解析しました。抗 CD103 抗体を使って、CD103 陽性の「組織常在性 Treg 細胞」を肺内から除去した状態で、カビの暴露を行ったところ、マウス肺の線維化が著しく悪化しました（図 3）。つまり、CD103 陽性の「組織常在性 Treg 細胞」が CD103 陰性の「CD4 Trm 細胞」によって誘導される線維化を抑制することが明らかになりました。

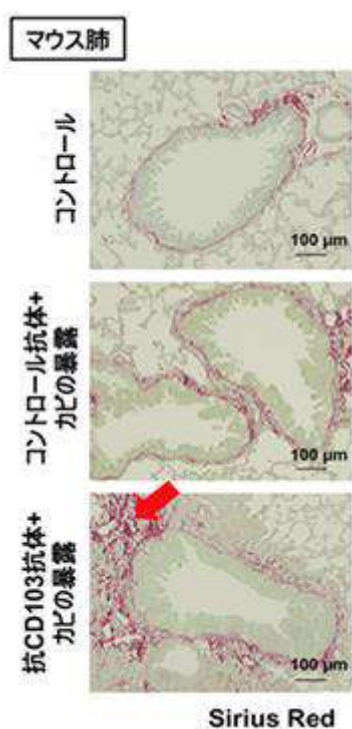


図 3 抗 CD103 抗体投与による肺の組織線維化の悪化

日文新聞发布全文 [https://www.amed.go.jp/news/release\\_20191008.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20191008.html)

文：JST 客观日本编辑部翻译整理