

炎症性疾患の発症抑制に関する新しいメカニズムを発見 －炎症性腸疾患などの治療法開発に期待－

JST 課題解決型基礎研究の一環として、慶應義塾大学医学部の吉村昭彦教授らは、炎症性疾患の発症と抑制に関する新たな免疫調節メカニズムを発見しました。関節リウマチ、炎症性腸疾患やアレルギーなどの炎症性疾患は過剰な免疫が原因となって発症すると考えられています。この免疫を推進するT細胞を通常エフェクター細胞^{注1)}と呼び炎症性サイトカイン^{注2)}を放出します。一方免疫を抑制する役割をするT細胞を制御性T細胞(Treg)^{注3)}と呼び、通常はエフェクター細胞とTregがバランスをとることで慢性的な免疫疾患が起こらないようにしていると考えられています。Tregは安定で自分自身は炎症性サイトカインを分泌せずに正のエフェクター細胞を抑制すると考えられてきました。しかし過度の炎症状態では抑制機能が破綻することもわかってきましたが、その原因はわかっていませんでした。

本研究グループはサイトカインの抑制因子であるSOCS1^{注4)}というたんぱく質を発見し、T細胞におけるSOCS1の機能を解析してきました。今回SOCS1はTregの正常な機能に必要であること、SOCS1がないとTregがエフェクター細胞に転換してしまい炎症性サイトカインを産生しだすことを見いだしました。その結果重篤な炎症性疾患や大腸炎が発症することを見いだしました。すなわちSOCS1は生体内で、Tregの機能維持とサイトカイン産生抑制を行うことで炎症の抑制に必須の働きをしていることが明らかとなりました。

これらの発見をもとに、SOCS1の発現をTregで強化することで、ことで、大腸炎やアレルギーなどの炎症疾患に対する新しい治療方法の開発につながるものと期待されます。

本研究成果は、2011年9月5日(米国東部時間)に米国科学雑誌「Journal of Experimental Medicine」のオンライン速報版で公開されます。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 チーム型研究(CREST)

研究領域:「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」

(研究総括:菅村 和夫 宮城県立病院機構 理事長)

研究課題名:「細胞内シグナル制御による免疫リプログラミング」

研究代表者:吉村 昭彦(慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室 教授)

研究期間:平成20年10月～平成26年3月

JSTはこの領域で、アレルギー疾患や自己免疫疾患を中心とするヒトの免疫疾患を予防・診断・治療することを目的に、免疫システムを適正に機能させる基盤技術の構築を目指しています。

上記研究課題では、細胞内のシグナル伝達制御機構の解明とその人為的な調節により新たな免疫疾患治療の方法論を開発することを目指しています。

<研究の背景と経緯>

免疫システムは我々の身体を多種多様な病原体から守っています。ヘルパーT細胞は免疫系の司令塔としての役割を担っており、侵入した病原体の種類に応じTh1、Th2、Th17の3種類のいずれかの炎症性のT細胞が分化誘導され、その病原体の排除に最適な免疫応答を誘導します(図1A)。これらの免疫応答を促進する細胞をエフェクターT細胞^{注1)}と呼びます。一方免疫応答は適切な時期に終息しなければなりません。もし異常に免疫系が活性化され続けるとリウマチや炎症性腸疾患などの自己免疫疾患や花粉症などのアレルギーを引き起こします。そこでヘルパーT細胞のなかにはエフェクターT細胞を抑制し免疫応答を適切に制御するT細胞、抑制性T細胞(Treg)^{注3)}が存在します。Tregは様々なメカニズムで免疫応答の抑制に機能し、生体の恒常性(ホメオスターシス)を維持しています。その制御異常はリウマチなどの自己免疫疾患や花粉症、喘息などのアレルギー性疾患を引き起こします。例えばTh1がTregよりも過剰になりすぎる場合は炎症性腸疾患やI型糖尿病になりやすくなりますが、一方Tregが強すぎると病原菌に感染しやすくなったり腫瘍細胞の排除ができないなどの不都合もあります(図1B)。このようにエフェクターT細胞/Tregのバランスの異常は様々な疾患の発症に関わっており、そのバランスの人為的な改変が可能となれば、それら疾患の治療に結びつくと考えられます。しかしTregの機能が異常になる原因についてはほとんどわかっていませんでした。非常に激しい炎症状態ではTregはエフェクターT細胞から放出される炎症性サイトカインのために機能不全を起こす可能性が指摘されてきましたが、実際にはそのようなことは通常は起こらずに免疫応答は慢性炎症性疾患に陥ることなく終息します。本研究グループは自身らが発見したSOCS1というたんぱく質が、過剰な炎症状態でもTregがTregとしての機能を維持できるように“守護神”として働いていることを明らかとしました。SOCS1は炎症性サイトカインのシグナルをブロックするサイトカイン阻害因子として働くことが同グループによって明らかにされています。SOCS1の機能が低下することが炎症性疾患の原因のひとつである可能性が示されました。

<研究の内容>

本研究グループはT細胞においてSOCS1遺伝子が欠損するマウスを作製しました。このマウスは生後早期から皮膚炎や肝炎、高イムノグロブリン血症などの炎症性疾患の症状をしました。そこで炎症の抑制に必須の役割を果たすTregにおけるSOCS1の機能を調べることにしました。激しい炎症性腸疾患(大腸炎)を発症するモデルマウスに野生型(正常)のTregを移植すると大腸炎の発症が抑制されます。しかしSOCS1遺伝子を欠くTregを移植した場合は大腸炎の抑制が認められませんでした(図2A)。すなわちSOCS1はTregの機能に必須であることがわかります。次にT細胞を欠くが健康なマウスにTregのみを移植してみました。すると野生型Tregでは何も起きないのに対して、SOCS1遺伝子を欠くTregを移植した場合はそれだけでも大腸炎が起きました(図2B)。

次にその原因を詳しく調べました。TregにはFoxp3^{注5)}というたんぱく質が発現しており、Foxp3にはTregの免疫抑制機能の“元締め”として機能する極めて重要な働きがあることがわかっています。野生型Tregでは移植後もFoxp3の発現

が維持されるのに対してSOCS1遺伝子を欠くTregでは移植後Foxp3が速やかに失われ、インターフェロン γ (IFN γ)^{注6)}が産生されることがわかりました(図3A)。また移植前の取り出したばかりのTregからもSOCS1がないとIFN γ やIL-17といった炎症性サイトカインが放出されていることがわかりました(図3B)。すなわちSOCS1がないとTregがエフェクターに転換してしまうことがわかりました。このような性質の転換は試験管内でも確認されました。

正常なTregにおいても大量の炎症性サイトカインはFoxp3の発現を低下させることが知られています。そこでSOCS1遺伝子と同時にIFN γ 遺伝子も欠いたTregを用いて同様の実験を行いました。そうするとFoxp3は安定に存在し、大腸炎も起きませんでした(図4)。

IFN γ の発現はそれぞれSTAT1^{注7)}と呼ばれる転写因子によって促進されることが知られています。SOCS1を欠くTregではこのSTAT1が強く活性化されていることがわかりました。すなわちSOCS1はSTAT1を抑制することでIFN γ の発現を抑え、同時にFoxp3の発現がSTAT1で抑制されないようにしていることがわかりました。またIL-17の産生についてはSTAT3と呼ばれる転写因子が関与していることもわかりました。以上の結果よりSOCS1がTregの重要な“守護神”であることがわかりました(図5)。

<今後の展開>

本研究によって、通常はTregはなぜ炎症の影響を受けずにTregとして存在できるのか?という基本的なメカニズムが明らかとなりました。しかし強烈な炎症のもとではSOCS1の発現はSTAT1を抑制するのに十分ではなくTregは機能を失いエフェクターへと転換すると考えられます。それが慢性的な炎症性疾患の発症や増悪化の原因ではないかと考えられます。したがってSOCS1をTregで強化することでTregがエフェクターに転換することを防止できる可能性が示されました。よってSOCS1たんぱく質の誘導により、さまざまな免疫疾患の制御が可能になると考えられます。

<参考図>

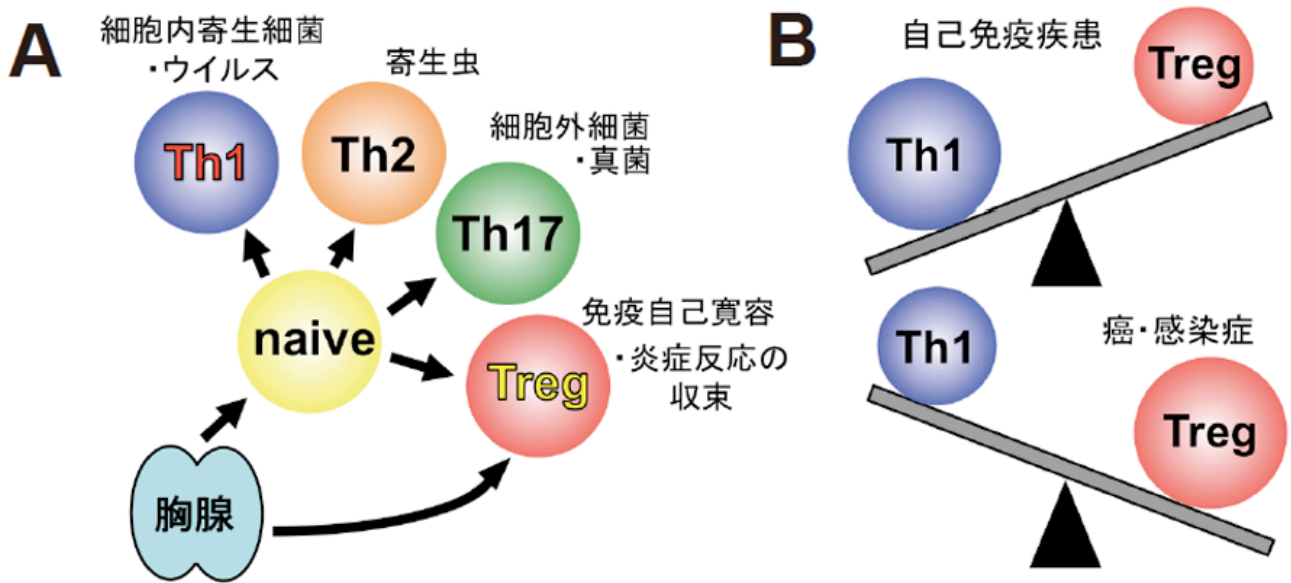


図 1:ヘルパーT細胞の分化とエフェクターT細胞／T r e gのバランス

A : 侵入した病原体の種類に応じ3種類いずれかのヘルパーT細胞 (Th1, Th2, Th17) が未感作T細胞 (naive) から分化し、その病原体の排除に最適な免疫応答を誘導します。一方TregはそれらヘルパーT細胞を抑制する機能を持ちます。

B : Th1とTregのバランスが崩れると様々な疾患が発症します。

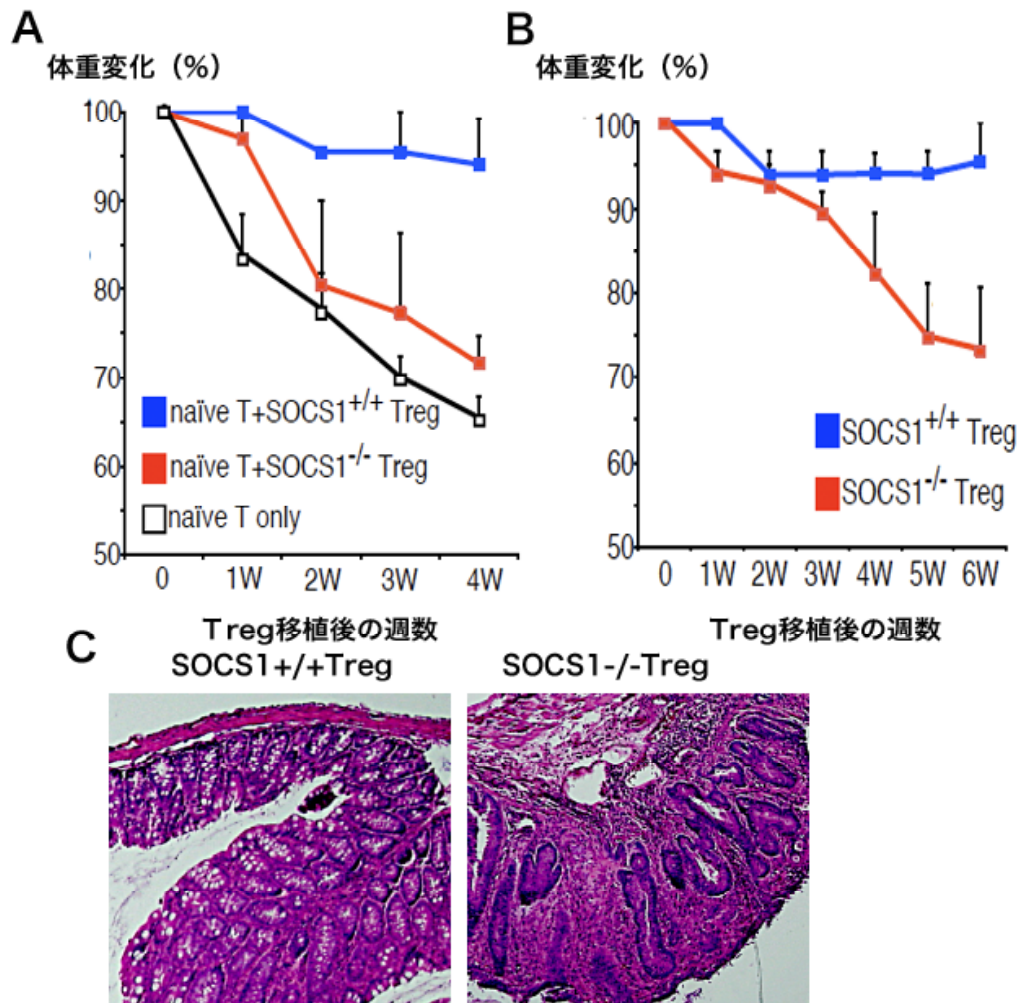


図2 SOCS1欠損Tregは大腸炎を誘導する。

A : 未感作T細胞（ナイーブT細胞）をT細胞欠損マウスに移植すると自己免疫性の大腸炎を発症し、その結果体重減少が観察される（□印）。野生型Treg（SOCS1^{+/+}Treg）を共移植すると腸炎の発症は抑制される（■印）。一方、SOCS1欠損Treg（SOCS1^{-/-}Treg）は抑制能が著しく減弱している（■印）。

B : SOCS1欠損Treg自体をT細胞欠損マウスに移植すると自己免疫性の大腸炎を発症し、体重減少が観察される。野生型Treg（SOCS1^{+/+}Treg）を移植する場合は腸炎の発症はみられない（■印）。一方、SOCS1欠損Treg（SOCS1^{-/-}Treg）を移植するとそれだけで大腸炎を発症する（■印）。

C : Bの移植後6週後の大腸の組織像。野生型Treg（SOCS1^{+/+}Treg）を移植しても何も起きないが、SOCS1欠損Treg（SOCS1^{-/-}Treg）を移植すると激しい炎症が起こっている。

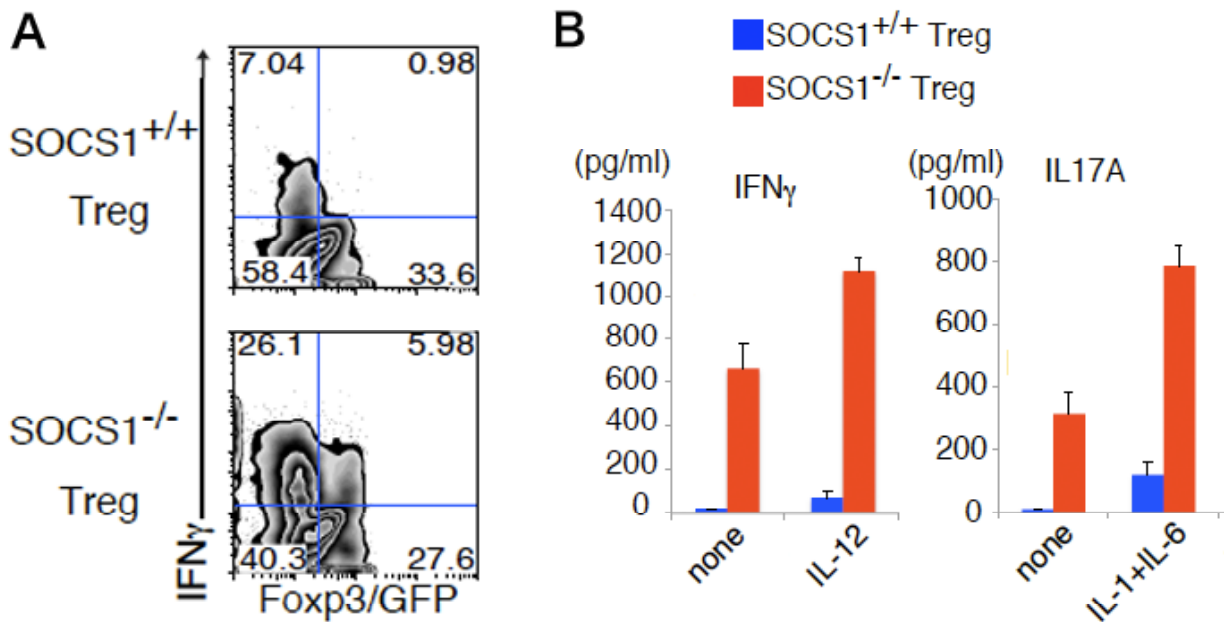


図3 SOCS1を欠くTregはFoxp3を失いやすくIFN γ やIL-17を高発現している。

A:野生型Treg (SOCS1^{+/+}Treg)とSOCS1欠損Treg (SOCS1^{-/-}Treg)を移植して4週間後のT細胞からのIFN γ 産生をセルソーターで計測した。SOCS1を欠くTregはFoxp3を失い、IFN γ を高産生していることがわかる。

B:通常の野生型マウスとSOCS1欠損マウスからTregを取り出してサイトカインを産生するか測定した。野生型Treg (SOCS1^{+/+}Treg) (■印)およびSOCS1欠損Treg (SOCS1^{-/-}Treg) (■印)。IFN γ とIL-17を産生しやすいようにIL-12とIL-6でそれぞれ刺激すると産生量が高まるが、野生型Tregからはほとんどサイトカインは出ない。

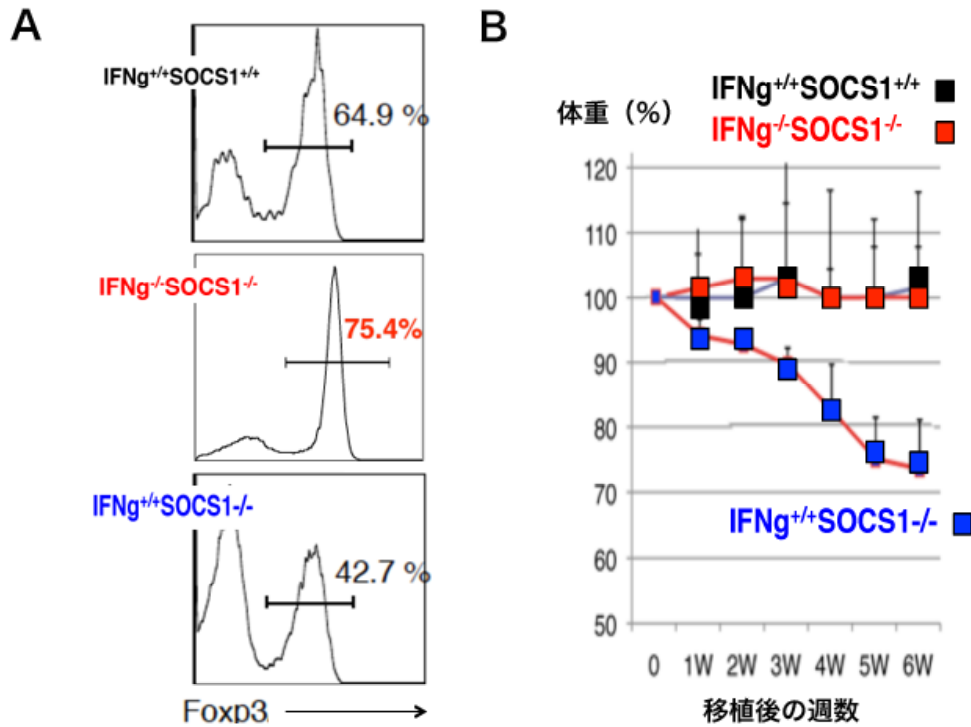


図4 SOCS1欠損TregでのFoxp3の早い消失はIFN γ に依存する。

A: 野生型Treg (IFNg^{+/+}SOCS1^{+/+}Treg) とSOCS1欠損Treg (IFNg^{+/+}SOCS1^{-/-}Treg) とIFN γ およびSOCS1欠損Treg (IFNg^{-/-}SOCS1^{-/-}Treg) を移植して4週間後のT細胞からのFoxp3の発現量。

B: 野生型Treg (IFNg^{+/+}SOCS1^{+/+}Treg) とSOCS1欠損Treg (IFNg^{+/+}SOCS1^{-/-}Treg) とIFN γ およびSOCS1欠損Treg (IFNg^{-/-}SOCS1^{-/-}Treg) を移植した場合の大腸炎による体重減少。

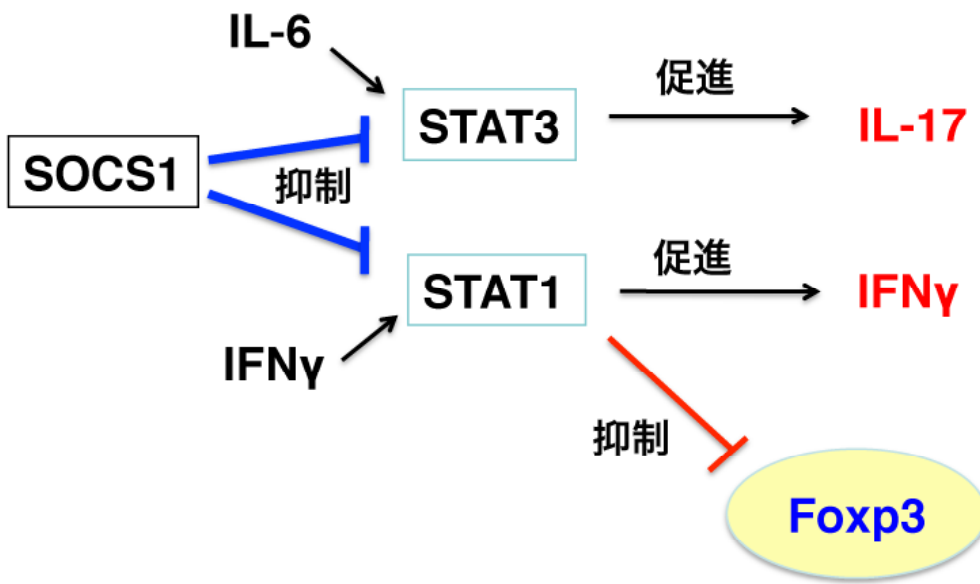


図5 SOCS1はSTATを制御することでFoxp3の発現を安定化させ、炎症性サイトカインの産生を抑制する。

<用語解説>

注1) エフェクターT細胞

免疫系を活性化するT細胞。特にヘルパーT細胞ではTh1, Th2, Th17の3種類が知られている。それぞれインターフェロン γ (IFN γ) やインターロイキン17 (IL-17) など特徴的なサイトカインを放出し、感染防御や免疫応答に関わる他、自己免疫疾患、アレルギー、癌でも重要な働きをする。

注2) 炎症性サイトカイン

免疫応答や炎症を促進するたんぱく質。多くはマクロファージやT細胞から放出される。T細胞から出されるサイトカインはインターフェロン γ (IFN γ) やインターロイキン17 (IL-17) など。IL-6はマクロファージから主に産生される。

注3) 抑制性T細胞 (Treg) (ティー レグ)

CD4陽性ヘルパーT細胞の一種で、免疫抑制機能を有する。自己に対する免疫応答を抑制するほか、IL-10やTGF β などの抗炎症性サイトカインを分泌し、炎症を抑制する機能も持つ。胸腺で作られる他、未感作T細胞の一部からも作られる。

注4) SOCS1 (ソックスワン)

炎症性サイトカイン、特にIFN γ やインターロイキン6 (IL-6) のシグナルを阻害する遺伝子。さまざまな炎症抑制に関与することが知られている。

注5) Foxp3 (フォックスピースリー)

Tregの性質を決定する最も重要なたんぱく質。免疫抑制機能をもつたんぱく質の発現を誘導し、一方で炎症にかかわるたんぱく質の発現を抑制する。もしTregがFoxp3を失うと炎症を促進するエフェクターT細胞に転換してしまう。

注6) インターフェロン γ (IFN γ)

Th1細胞から分泌される炎症を強力に促進するたんぱく質。病原菌の感染を防いだり腫瘍細胞を排除したりする働きがあるが、過剰に分泌されると炎症や自己免疫疾患となることがある。

注7) STAT1 (スタット1)

サイトカインによって活性化される転写因子のひとつ。通常は細胞質に存在するがIFN γ によってリン酸化を受け活性化され、核に移動してDNAと結合してIFN γ 自身やさまざまな炎症にかかわる遺伝子の発現を促進する。

STAT3はIL-6で活性化されIL-17の産生を促進する。

<論文名>

“ SOCS 1 is essential for regulatory T cell functions by preventing loss of Foxp3 expression as well as IFN γ and IL-17A production”

(SOCS 1はFoxp3発現の低下、IFN γ とIL-17Aの産生を防ぐために制御性T細胞の機能に必須である)

<参考文献>

参考文献 1:

Komatsu N *et al.* 2009. Heterogeneity of natural Foxp3⁺ T cells: A committed regulatory T-cell lineage and an uncommitted minor population retaining plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 106:1903-1908.

参考文献 2:

Dominguez-Villar M *et al.* 2011. Identification of T helper type 1-like, Foxp3⁺ regulatory T cells in human autoimmune disease. *Nat Med.* 17: 673-675.

参考文献 3:

Lu LF *et al.* 2010. Function of miR-146a in controlling T r e g cell-mediated regulation of Th1 responses. *Cell.* 142:914-929.

<お問い合わせ先>

<研究に関すること>

吉村 昭彦 (ヨシムラ アキヒコ)

慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室 教授

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 東校舎4F

Tel : 03-5363-3483 Fax : 03-5360-1508

E-mail : yoshimura@a6.keio.jp