

平成28年4月12日

各報道機関 御中

宮崎大学企画総務部 広報・渉外課

医学部 佐藤克明教授の論文プレスリリースについて

拝啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

日頃より本学の教育・研究についてご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。
この度、本学医学部医学科の佐藤克明教授が、ネイチャー・パブリッシング・グループの *Scientific Reports*誌に論文名「*Plasmacytoid dendritic cells orchestrate TLR7-mediated innate and adaptive immunity for the initiation of autoimmune inflammation*」が受理されました（プレスリリース内容は別紙参照）。

免疫応答とは、免疫細胞（白血球）が生体内に侵入した細菌やウイルスなどの病原体（抗原）を認識して排除し、宿主を病気や感染から守る高度なシステムです。その一方で免疫細胞が自己成分（タンパク質）を誤って認識した場合には、宿主にとって不利益な自己免疫疾患に繋がると考えられています。しかし、最初にどの免疫細胞が自己免疫応答を惹起して、自己免疫疾患を引き起こすのかについては不明でした。本論文では、免疫細胞の一種である「形質細胞様樹状細胞」が尋常性乾癬や全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の発症に重要な役割を担っていることを明らかにしました。

今後、この知見を応用して、形質細胞様樹状細胞を標的とする尋常性乾癬や全身性エリテマトーデスへの新たな治療法の開発につながると期待できます。

尚、解禁日時は2016年4月14日（英国時間10:00、日本時間19:00）でありますことを申し上げます。

敬具

2016年4月12日
国立大学法人宮崎大学

自己免疫疾患の発症機序が明らかに

—形質細胞様樹状細胞が自己免疫疾患の進展に重要な役割を担う—

本研究成果のポイント

- 形質細胞様樹状細胞は自然免疫応答と適応免疫応答の開始に必要
- 形質細胞様樹状細胞は自己免疫疾患の進展に関与
- 自己免疫疾患の新たな治療法開発へ手がかり

宮崎大学(池ノ上 克学長)は、免疫細胞(白血球)の一種である「形質細胞様樹状細胞^{※1}」が自己免疫疾患^{※2}として知られる尋常性乾癬^{※3}や全身性エリテマトーデス^{※4}の進展に深く関与していることを明らかにしました。これは医学部医学科(丸山真杉医学部長)感染症学講座免疫学分野の佐藤克明教授らによる研究成果です。

免疫応答は、免疫細胞が生体内に侵入した細菌やウイルスなどの病原体(抗原)を認識して排除し、宿主を病気や感染から守る高度なシステムです。免疫応答には自然免疫応答と適応免疫応答があります。自然免疫応答とは、最初に侵入してきた病原体(抗原)を抗原提示細胞^{※5}である樹状細胞^{※1}やマクロファージ^{※6}が取り込んで活性化し、情報伝達物質(サイトカイン^{※7})を分泌して自身や他の免疫細胞による捕食、殺菌を促し、適切な炎症を引き起こすシステムです。それと同時に、抗原提示細胞がヘルパーT細胞^{※8}やキラーT細胞^{※8}に病原体(抗原)の情報とサイトカインを与えて活性化させ、病原体やその感染細胞を攻撃して排除するシステムを適応免疫応答と呼びます。ところが自己成分(タンパク質など)を誤って認識した場合には、不適切な自然免疫応答と適応免疫応答が起こり自己免疫疾患の発症に繋がると考えられています。しかし、最初にどの免疫細胞が自然免疫応答と適応免疫応答を惹起して、自己免疫疾患を引き起こすのかについては不明でした。

研究チームは、免疫細胞の中でサイトカインの一種であるI型インターフェロン^{※9}を最も多く産生する形質細胞様樹状細胞に注目し機能を調べた結果、形質細胞様樹状細胞を欠損したマウスは野生型マウスよりも、抗原に対する自然免疫応答の炎症反応や適応免疫応答のT細胞の活性化が減弱していることを明らかにしました。さらに、形質細胞様樹状細胞を欠損したマウスでは、野生型マウスに比べて、尋常性乾癬や全身性エリテマトーデスなどのI型インターフェロンの過剰な産生を特徴とする自己免疫疾患の発症と増悪が抑制されていることも見いだしました。

今回、形質細胞様樹状細胞が自然免疫応答と適応免疫応答の双方の開始に必要なことを明らかし、これまでに未知だったI型インターフェロンが関与する自己免疫疾患の進展機構における形質細胞様樹状細胞の重要性に関する知見を得ることができました。この成果を応用することで、尋常性乾癬や全身性エリテマトーデスに対する新しい治療法の開発につながる可能性が期待できます。

本研究成果は、2016年4月14日(英国時間10:00、日本時間19:00)に英国科学誌『*Scientific Reports*』のオンライン速報版)で公開されます。

1. 背景

細菌やウイルスなどの病原体に感染すると、生体は防御するために免疫応答を引き起こします。免疫応答には、自然免疫応答と適応免疫応答があります。自然免疫応答では、免疫細胞（白血球）の1つである抗原提示細胞（樹状細胞やマクロファージなど）が抗原を認識して活性化し、サイトカインを産生します。その結果、自身や他の免疫細胞による捕食、殺菌を促して適切な炎症反応を引き起こし、病原体の増殖を防止します。さらに適応免疫応答では、抗原提示細胞により抗原情報とサイトカインを伝達されたT細胞が、ヘルパーT細胞やキラーT細胞に分化、活性化して、特定の抗原やその感染細胞を攻撃します。ところが自己成分（タンパク質など）を誤って認識した場合には、不適切な自然免疫応答と適応免疫応答が起こり自己免疫疾患の発症に繋がると考えられています。しかし、最初にどの免疫細胞が自然免疫応答と適応免疫応答を惹起して、自己免疫疾患を引き起こすのかについては不明でした。

樹状細胞は免疫細胞の中で最初に病原体に出会い、T細胞を最も強く活性化することから「免疫反応の司令塔」としての役割を担っており、機能的に通常型樹状細胞^{*1}と形質細胞様樹状細胞の2つの亜集団に大別されます。

研究チームは、免疫細胞の中でサイトカインの一種であるI型インターフェロンを最も多く産生する形質細胞様樹状細胞に着目し、自己免疫疾患開始のメカニズム解明に挑みました。

2. 研究手法と成果

研究チームは、免疫応答における形質細胞様樹状細胞の役割を明らかにするために、形質細胞様樹状細胞を欠損させた遺伝子改変マウス（形質細胞様樹状細胞欠損マウス：図1）を作製しました。

まず、野生型マウスや形質細胞様樹状細胞欠損マウスに病原体成分を投与し、血液中のサイトカインの産生量を測定しました。その結果、野生型マウスと比較して、形質細胞様樹状細胞欠損マウスではI型インターフェロンや他のサイトカインの産生量が顕著に低下しました。これは、形質細胞様樹状細胞が最初に病原体成分を感知してI型インターフェロンや他のサイトカインを産生し、炎症反応を開始することを示しています。

次に、野生型マウスや形質細胞様樹状細胞欠損マウスに病原体成分と抗原を投与し、抗原に対するヘルパーT細胞やキラーT細胞の活性化を測定しました。その結果、野生型マウスと比較して、形質細胞様樹状細胞欠損マウスではヘルパーT細胞やキラーT細胞の活性化が減弱していました。これは、形質細胞様樹状細胞が抗原に対するT細胞応答の惹起に必要であることを示しています。

また、野生型マウスや形質細胞様樹状細胞欠損マウスに、皮膚に現れる慢性の自己免疫疾患である尋常性乾癬の動物モデルであるイミキモド誘発性尋常性乾癬様炎症^{*10}を発症させ、皮膚の紅斑・脱落乾燥表皮・肥厚を指標とした病態進行を測定するとともに皮膚病理を解析しました。その結果、野生型マウスと比較して、形質細胞様樹状細胞欠損マウスでは病態進行が顕著に緩和され（図2A）、表皮層肥厚や白血球浸潤で示される皮膚炎症が抑制されました（図2B）。これは、形質細胞様樹状細胞が尋常性乾癬様炎症の発症と増悪に必須であることを示しています。

さらに、野生型マウスや形質細胞様樹状細胞欠損マウスに、自己核酸に対する抗体産生による全身の組織傷害やループス腎炎^{*4}を呈する慢性の自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスの動物モデルであるプリスタン誘発性ループス様自己免疫疾患^{*11}を発症させ、抗核酸抗体の産生量を測定し、腎臓病理を解析しました。その結果、野生型マウスと比較して、形質細胞様樹状細胞欠損マウスでは抗核酸抗体の産生量が顕著に低下し（図 3A）、糸球体肥大や白血球浸潤で示されるループス腎炎が抑制されました（図 3B）。これは、形質細胞様樹状細胞がループス様自己免疫疾患の発症と増悪に重要であることを示しています。

以上の結果から、形質細胞様樹状細胞は病原体や自己成分を感知し、I型インターフェロンや他のサイトカインを産生することにより炎症を開始するとともに自己反応性T細胞^{*2}の活性化を誘導して、尋常性乾癬や全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患発症を導くと考えられます（図4）。

3. 今後の期待

今回、形質細胞様樹状細胞が、自然免疫応答と適応免疫応答の開始に重要な役割を担っていることが分かり、尋常性乾癬や全身性エリテマトーデスなどのI型インターフェロンが関与する自己免疫疾患を引き起こすシステムを明らかにすることができました（図 4）。今後、この知見を応用して、形質細胞様樹状細胞を標的とする尋常性乾癬や全身性エリテマトーデスへの新たな治療法の開発につながると期待できます。

〈原著論文情報〉

Hideaki Takagi, Keiichi Arimura, Tomofumi Uto, Tomohiro. Fukaya, Takeshi Nakamura, Narantsog Chojjookhuu Yoshitaka Hishikawa, and Katsuaki Sato

“Plasmacytoid dendritic cells orchestrate TLR7-mediated innate and adaptive immunity for the initiation of autoimmune inflammation” *Scientific Reports*, 6:1-18, 2016

doi:10.1038/srep24477

<報道担当・問い合わせ先>

(問い合わせ先)

国立大学法人宮崎大学

医学部医学科

感染症学講座免疫学分野

教授 佐藤 克明 (さとう かつあき)

TEL : 0985-85-9815 FAX : 0985-85-9815

国立大学法人宮崎大学

医学部総務係

TEL : 0985-85-9014 FAX : 0985-85-3101

(報道担当)

国立大学法人宮崎大学企画総務部広報・渉外課

TEL : 0985-58-7114 FAX : 0985-58-2818

<補足説明>

※1 形質細胞様樹状細胞、樹状細胞、通常型樹状細胞

樹状細胞は樹状突起を持つ白血球で、通常型樹状細胞と形質細胞様樹状細胞に大別される。通常型樹状細胞はもともと樹木の枝のような形（樹状形態）を示しているが、形質細胞様樹状細胞は球形を示し、活性化後に樹状形態を示す。形質細胞様樹状細胞は、いくつかのサイトカインを産生するが、なかでも他の白血球と比較してI型インターフェロンの産生能が高い。

※2 自己免疫疾患

異物を認識し排除するための役割を持つ免疫システムが、誤って自分自身の正常な細胞や組織に対して過剰に反応し攻撃を加えてしまうことで症状を起こす疾患の総称。自己免疫疾患の標的となる自己成分（自己抗原）を認識して反応するT細胞を自己反応性T細胞と呼ぶ。

※3 尋常性乾癬

乾癬は皮膚に銀白色の鱗屑（皮膚の粉）を伴う境界明瞭な盛り上がった紅斑を呈する慢性炎症性疾患で、自己免疫疾患の一つと考えられている。尋常性乾癬は乾癬全体の約90%を占め、頭部、肘・膝、臀部、下腿伸側など摩擦を受け易い部分に症状が見られることが多く、全身にひろがることもある。日本では有病率が0.1%前後で、10万人以上の患者がいると推定されている。乾癬の原因は不明であるが、遺伝的素因があり、これに様々な環境因子が加わると発症すると考えられている。

※4 全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデスは、細胞の核酸成分に対する抗体を中心とした自己抗体が産生されることにより、全身の諸臓器が侵されてしまう自己免疫疾患である。全身性エリテマトーデスは寛解・増悪を繰り返し、慢性に経過する。1万人に1人くらいが発病し、とくに20～30代の女性に多く、男女比は1対10である。全身性エリテマトーデスでは多くの臓器が侵されるため臨床所見も多彩で、関節症状、皮疹（蝶形紅斑、円板状紅斑）、中枢神経病変、腎障害（糸球体腎炎などを含むループス腎炎）、心肺病変、血液異常などが認められ、特に、中枢神経病変、腎障害があると命にかかわる危険性が高くなる。全身性エリテマトーデスの原因は不明な点が多く、複数の遺伝的要因が関与していると考えられている。

※5 抗原提示細胞

樹状細胞やマクロファージなどを含む白血球の一種。体内に侵入してきた微生物（細菌やウイルス）やその感染細胞などの断片を異物（抗原）として自己の細胞表面上に提示し、T細胞を活性化する細胞。抗原提示細胞は細胞表面上に主要組織適合抗原分子（MHC分子）を持ち、これに抗原をのせて提示する。T細胞はMHC分子上に提示された抗原を認識して活性化し、引き続いて適応免疫応答を起こす。抗原提示細胞の中で樹状細胞が最も強力にT細胞を活性化する。

※6 マクロファージ

大食細胞とも呼ばれ、微生物・異物、死んだ細胞の貪食作用を示す白血球。

※7 サイトカイン

免疫細胞から分泌されるタンパク質で、特定の受容体を発現する細胞に情報伝達を行う。多くの種類があるが、特に免疫や炎症に関係したものが多い。また細胞の増殖、分化、細胞死、あるいは創傷治癒などに関係するものもある。

※8 ヘルパーT細胞、キラーT細胞

T細胞はリンパ球の一種で、CD4陽性T細胞とCD8陽性T細胞に分けられる。CD4陽性T細胞はヘルパーT細胞に分化し、サイトカインを産生して他の免疫細胞の活性化を調節する。CD8陽性T細胞はキラーT細胞に分化し、宿主にとって異物になる細胞（ウイルス感染細胞、がん細胞など）や、病原体を認識して破壊する。

※9 I型インターフェロン

インターフェロンファミリーのうち、インターフェロン α (IFN- α) とインターフェロン β (IFN- β) などを含めた総称で、ウイルス感染で誘導される抗ウイルス系のサイトカインである。

※10 イミキモド誘発性尋常性乾癬様炎症

尖形コンジローマ治療薬として用いられているイミキモド(商品名:ベセルナクリーム5%)のマウスの皮膚への塗布は紅斑、脱落乾燥表皮、肥厚を呈する尋常性乾癬と類似した自己免疫様病態を発症する。

※11 プリスタン誘発性ループス様自己免疫疾患

プリスタンはウバザメの肝臓から抽出される天然油の夾雑物であり、マウスへの投与は自己抗体の産生や糸球体腎炎の発症を引き起こすことから、全身性エリテマトーデスの動物モデルとして使われている。

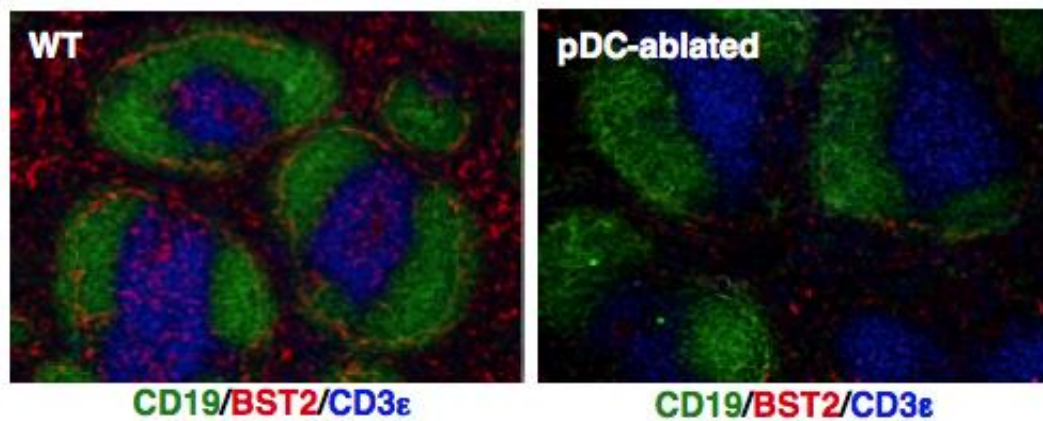


図 1 形質細胞様樹状細胞欠損マウスの脾臓の免疫組織染色

野生型マウス (WT) と形質細胞様樹状細胞欠損マウス (pDC-ablated) の脾臓を免疫組織染色した結果。青はT細胞 (CD3ε)、緑はB細胞 (CD19)、赤は形質細胞様樹状細胞 (BST2) を示す。野生型マウスでは認められる形質細胞様樹状細胞は形質細胞様樹状細胞欠損マウスの脾臓では認められない。

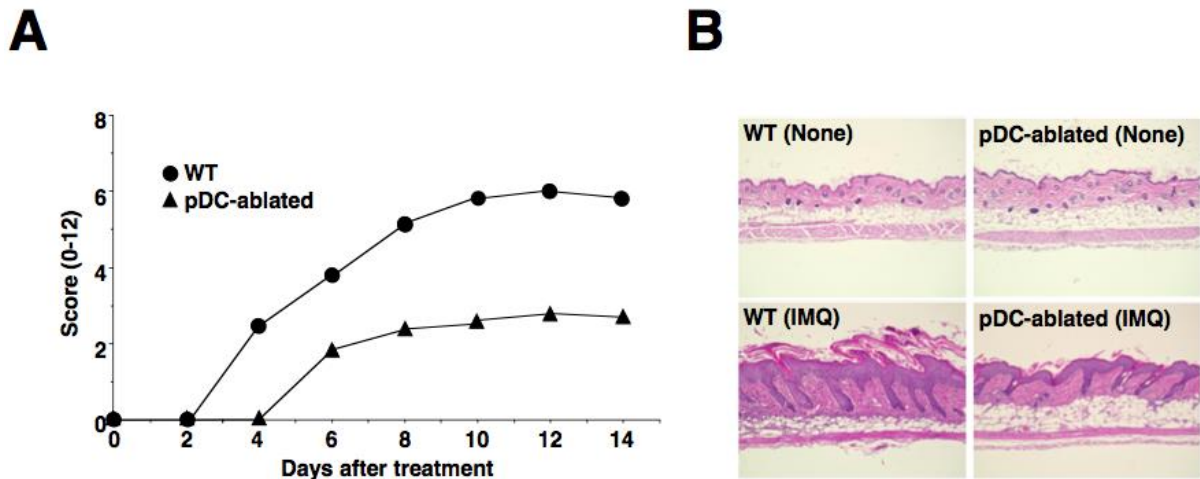


図 2 形質細胞様樹状細胞欠損マウスのイミキモド誘発性尋常性乾癬様炎症

野生型マウス (WT) と形質細胞様樹状細胞欠損マウス (pDC-ablated) のイミキモド誘発性尋常性乾癬様炎症を解析した結果。

パネルA: イミキモド塗布後の臨床スコア (皮膚の紅斑・脱落乾燥表皮・肥厚を指標) を測定した。野生型マウスと比較して、形質細胞様樹状細胞欠損マウスでは病態進行が緩和している。

パネルB: 皮膚病理を解析した。上段は未処置 (None)、下段はイミキモド塗布後 (IMQ) の皮膚病理切片のヘマトキシリン・エオジン染色を示す。野生型マウスと比較し

て、形質細胞様樹状細胞欠損マウスでは表皮層肥厚や白血球浸潤で示される皮膚炎症が抑制されている。

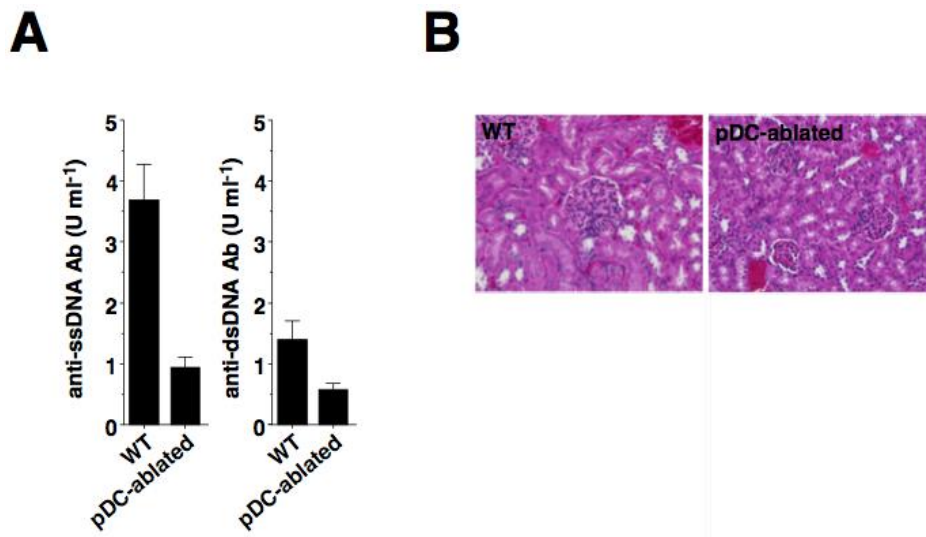


図3 形質細胞様樹状細胞欠損マウスのプリスタン誘発性ループス様自己免疫疾患

野生型マウス (WT) と形質細胞様樹状細胞欠損マウス (pDC-ablated) のプリスタン誘発性ループス様自己免疫疾患を解析した結果。

パネルA: プリスタン投与後の抗核酸抗体の産生量を測定した。野生型マウスと比較して、形質細胞様樹状細胞欠損マウスでは抗一本鎖DNA抗体 (anti-ssDNA Ab) と抗二本鎖DNA抗体 (anti-dsDNA Ab) の産生が低下している。

パネルB: 腎臓病理を解析した。腎臓病理切片のヘマトキシリン・エオジン染色を示す。野生型マウスと比較して、形質細胞様樹状細胞欠損マウスでは糸球体肥大や白血球浸潤で示されるループス腎炎が抑制されている。

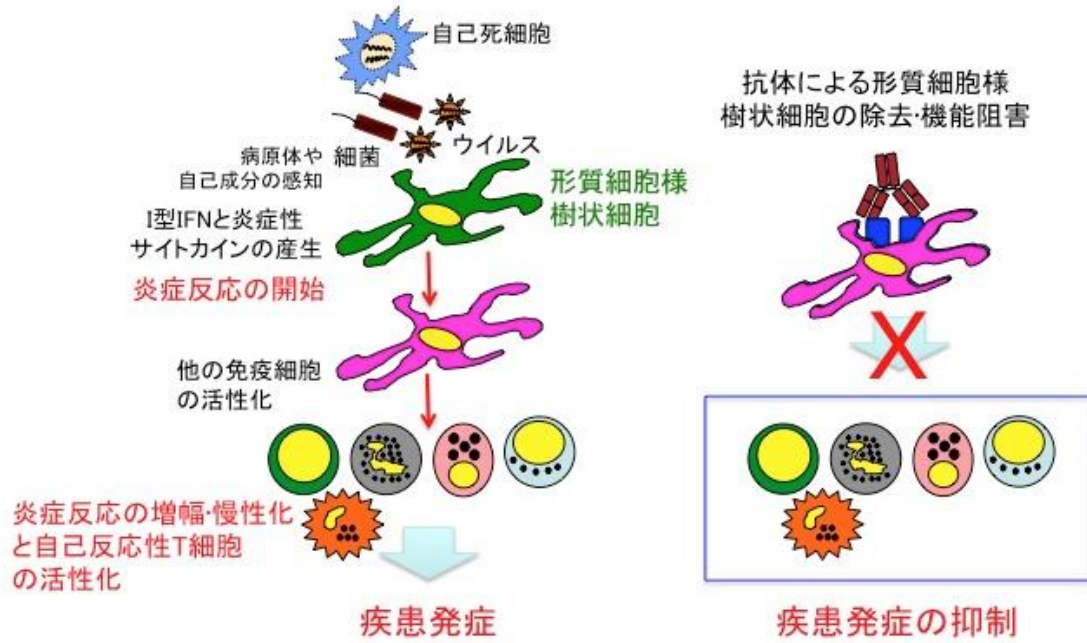


図 4 形質細胞様樹状細胞による自己免疫疾患発症機構と制御

形質細胞様樹状細胞が自己死細胞由来の自己成分と病原体（細菌やウイルスなど）の認識後、過度のサイトカインを産生することにより炎症反応を開始し、さらに他の免疫細胞を活性化して炎症の増幅・慢性化を導く。同時に自己成分の自己反応性 T 細胞への抗原提示により自己免疫応答を惹起し、自己免疫疾患の発症を導く（左）。一方、抗体による形質細胞様樹状細胞の除去・機能阻害は自己免疫疾患発症の抑制に繋がる（右）。