

平成28年11月16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 *Mucosal Immunology* 誌に論文名「*Crucial role of plasmacytoid dendritic cells in the development of acute colitis through the regulation of intestinal inflammation*」が受理されました（プレスリリース内容は別紙参照）。

免疫応答は、免疫細胞（白血球）が生体内に侵入した病原体等の異物を認識して排除し、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、異物や自己成分に対して過剰な免疫応答が起こった場合には、宿主にとって不利益な炎症反応や免疫疾患に繋がると考えられています。

炎症性腸疾患は消化管に原因不明の炎症を呈し、長期間の腹痛・下痢・血便・下血・発熱・体重減少等の症状を示す慢性疾患です。炎症性腸疾患には潰瘍性大腸炎やクローン病などが含まれ、根治的治療法は確立されておらず、厚生労働省の特定疾患に指定されております。炎症性腸疾患では、消化管に存在する免疫細胞が異常に活性化して過剰な炎症を引き起こしておりますが、最初にどの免疫細胞が消化管炎症を惹起して、炎症性腸疾患を導くのか不明でした。本論文では、免疫細胞の一種である「形質細胞様樹状細胞」が炎症性腸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。

つきましては、報道発表していただくようお願いいたします。尚、解禁日時は2016年11月16日（米国時間00:00、日本時間14:00）でありますことを申し添えます。

敬具

2016年11月16日
国立大学法人宮崎大学

炎症性腸疾患の発症機序が明らかに

—形質細胞様樹状細胞が炎症性腸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消化管炎症の開始に必要
- 形質細胞様樹状細胞は炎症性腸疾患の進展に関与
- 炎症性腸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}」が潰瘍性大腸炎やクローン病に代表される炎症性腸疾患^{*2}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(丸山眞杉医学部長)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。

炎症性腸疾患は消化管に原因不明の炎症を呈し、長期間の腹痛・下痢・血便・下血・発熱・体重減少等の症状を示す慢性疾患です。炎症性腸疾患には潰瘍性大腸炎やクローン病などが含まれ、根治的治療法は確立されておらず、厚生労働省の特定疾患に指定されております。また、炎症性腸疾患は近年、我が国でも罹患率の増加が顕著であり、食生活の変化や高齢化社会の加速により将来的にさらに罹患率が上昇することが危惧されております。このことから炎症性腸疾患の発症・増悪機構の解明が急務であり、根治治療法の確立が切望されております。

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、宿主を病原体の感染から守る高度なシステムです。免疫応答では、最初に侵入してきた病原体(抗原)を抗原提示細胞^{*3}である樹状細胞やマクロファージ^{*4}が取り込んで活性化し、情報伝達物質(サイトカイン^{*5})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します。それと同時に、抗原提示細胞がT細胞^{*6}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します。一方、炎症性腸疾患では、消化管に存在する免疫細胞が異常に活性化して過剰な炎症を引き起こしておりますが、最初にどの免疫細胞が消化管炎症を惹起して、炎症性腸疾患を導くのか不明でした。

研究チームは、免疫細胞の中で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、炎症性腸疾患の発症と増悪が抑制され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、消化管炎症が減弱し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消化管炎症の開始に必要なことを明らかにし、これまでに未知だった炎症性腸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、炎症性腸疾患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11月16日(米国時間00:00、日本時間14:00)に国際粘膜免疫学会学術誌『*Mucosal Immunology*』のオンライン速報版)で公開されます。

1. 背景

炎症性腸疾患は消化管に原因不明の炎症を呈し、長期間の腹痛・下痢・血便・下血・発熱・体重減少等の症状を示す慢性疾患です。炎症性腸疾患には潰瘍性大腸炎やクローン病などが含まれ、根治的治療法は確立されておらず、厚生労働省の特定疾患に指定されております。また、炎症性腸疾患は近年、我が国でも罹患率の増加が顕著であり、食生活の変化や高齢化社会の加速により将来的にさらに罹患率が上昇し、医療費やQOL (quality of life) の低下等、その経済的・社会的損失が大きな社会問題となることが危惧されております。このことから炎症性腸疾患の発症・増悪機構の解明が急務であり、根治治療法の確立が切望されております。

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）が病原体（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を引き起こし、病原体の増殖を防止します。さらに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細胞が活性化して、特定の抗原やその感染細胞を攻撃します。このことから、免疫応答は生体を病原体の感染から守る高度な生体防御システムであるとされます。

一方、炎症性腸疾患では、消化管に存在する免疫細胞が異常に活性化して過剰な炎症を引き起こしておりますが、最初にどの免疫細胞が消化管炎症を惹起して、炎症性腸疾患を導くのか不明でした。

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を多く産生する形質細胞様樹状細胞に着目し、炎症性腸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、炎症性腸疾患の動物モデルであるデキストラン硫酸ナトリウム (dextran sodium sulfate [DSS]) 誘発性大腸炎^{*7}を発症させ、体重減少を指標とした病態進行、生存率を測定するとともに大腸組織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緩和され（図2A）、生存率が顕著に改善しました（図2B）。さらに、野生型マウスで認められる腸管上皮細胞傷害、潰瘍形成、白血球浸潤により示される消化管炎症が形質細胞様樹状細胞欠損マウスでは抑制されました（図3）。これは、形質細胞様樹状細胞が炎症性腸疾患の発症と増悪に必須であることを示しています。

さらに、DSS 誘発性大腸炎を発症した野生型マウスや形質細胞様樹状細胞欠損マウスより大腸片を採取し、その組織培養上清中のサイトカインやケモカイン^{*5}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サイトカインとケモカインの産生量が顕著に低下していました（図4）。これは、形質細胞様樹状細胞による大腸組織のサイトカインとケモカインの産生誘導が消化管炎症の開始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サイトカインとケモカインを産生することにより炎症を開始するとともに、白血球の消化管浸潤を促進して消化管炎症病態の形成に寄与し、炎症性腸疾患の発症と増悪を導くと考えられます。

3. 今後の期待

今回、形質細胞様樹状細胞が、消化管炎症病態の形成に重要な役割を担っていることが分かり、炎症性腸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。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炎症性腸疾患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〉

Keiichi Arimura, Hideaki Takagi, Tomofumi Uto, Tomohiro Fukaya, Takeshi Nakamura, Narantsog Chojiookhuu, Yoshitaka Hishikawa, Yoshihiro Yamashita, and Katsuaki Sato

“Crucial role of plasmacytoid dendritic cells in the development of acute colitis through the regulation of intestinal inflammation” *Mucosal Immunology, in press, 2016*

<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ウイルス感染防御に重要な I 型インターフェロンの産生能が高い。

※2 炎症性腸疾患

炎症性腸疾患は、主として消化管粘膜に慢性の炎症または潰瘍を引き起こす疾患の総称で、潰瘍性大腸炎、クローン病に大きく分けられる。潰瘍性大腸炎は、炎症が大腸に限局しているのに対して、クローン病は、食道から大腸まで全消化管に炎症をおこす疾患である。クローン病では腹痛、下痢、体重減少、発熱、肛門病変などがよくみられる症状であり、ときに腸閉塞、腸穿孔、大出血を発症することもあり、手術が必要な場合がある。潰瘍性大腸炎では血便、粘血便、下痢、あるいは血性下痢を呈し、これ以外の症状としては腹痛、発熱、食欲不振、体重減少、貧血などが加わる。本邦では厚生労働省の特定疾患に指定されており、特定疾患受給者証が交付されている患者数はクローン病は 31,652 人(2010 年度)で人口 10 万人あたり約 23.5 人、潰瘍性大腸炎は 117,855 人(2010 年度)で 10 万人あたり 82.2 人であり、両疾患患者数は食生活の欧米化に伴って年々増加している。炎症性腸疾患に対する薬物治療には、抗炎症薬、ステロイド剤、免疫抑制剤、生物製剤 (TNF- α 阻害剤など) が使用されているが、根治的治療法は確立されていない。炎症性腸疾患は遺伝子異常や環境要因を背景に自己成分、食物、共生細菌に対する消化管内の免疫異常が関与すると考えられているが、その原因は不明である。

※3 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病原体（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、異物（抗原）を攻撃して排除する。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。

※4 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。

※5 サイトカイン、ケモカイン

サイトカインは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。ケモカインはサイトカインの一群であり、免疫細胞などの遊走を引き起こし炎症の形成に関与する。

※6 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。

※7 デキストラン硫酸ナトリウム (dextran sodium sulfate [DSS]) 誘発性大腸炎

マウスやラットにデキストラン硫酸ナトリウム (dextran sodium sulfate [DSS]) を一定期間飲水で経口摂取すると消化管上皮細胞の傷害により急性大腸炎の発症を引き起こすことから、炎症性腸疾患の動物モデルとして使われている。

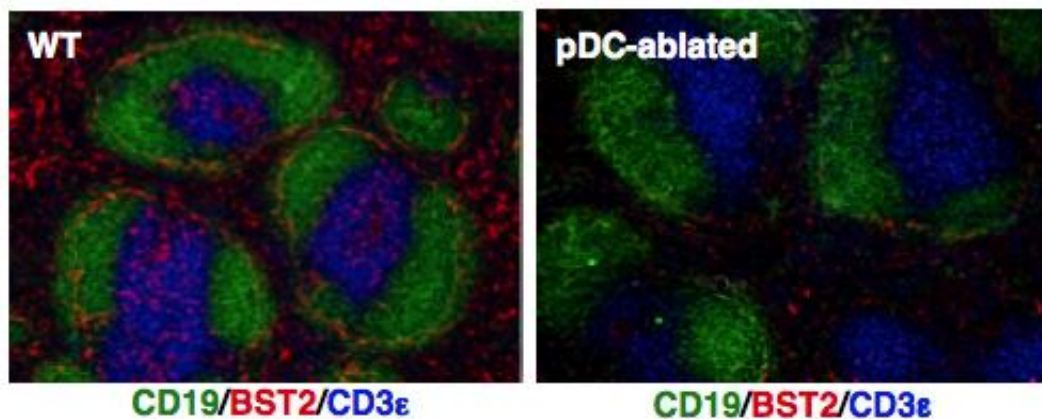


図1 形質細胞様樹状細胞欠損マウスの脾臓の免疫組織染色

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。

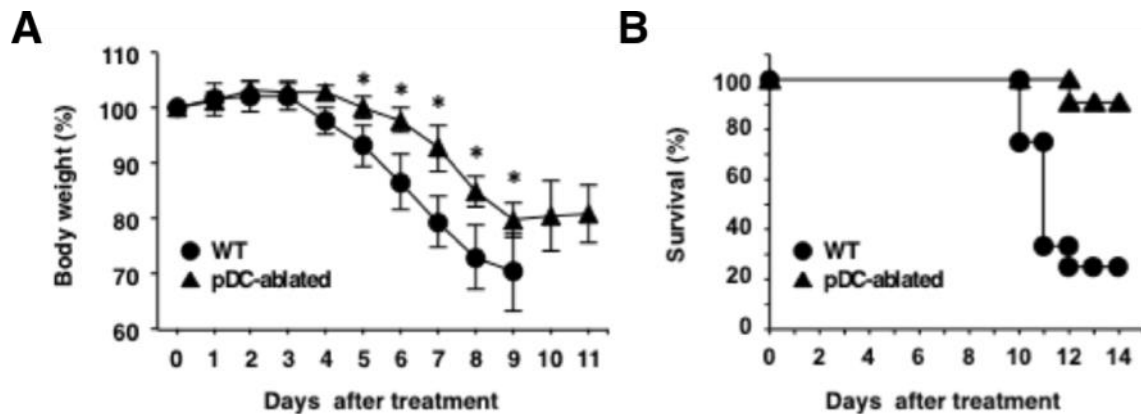


図2 形質細胞様樹状細胞欠損マウスのDSS誘発性大腸炎

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DSS誘発性大腸炎を解析した結果。

パネルA: DSS経口摂取後の体重変化を測定した。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体重減少を指標とした病態進行が緩和している。

パネルB: DSS経口摂取後の生存率を測定した。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生存率が改善している。

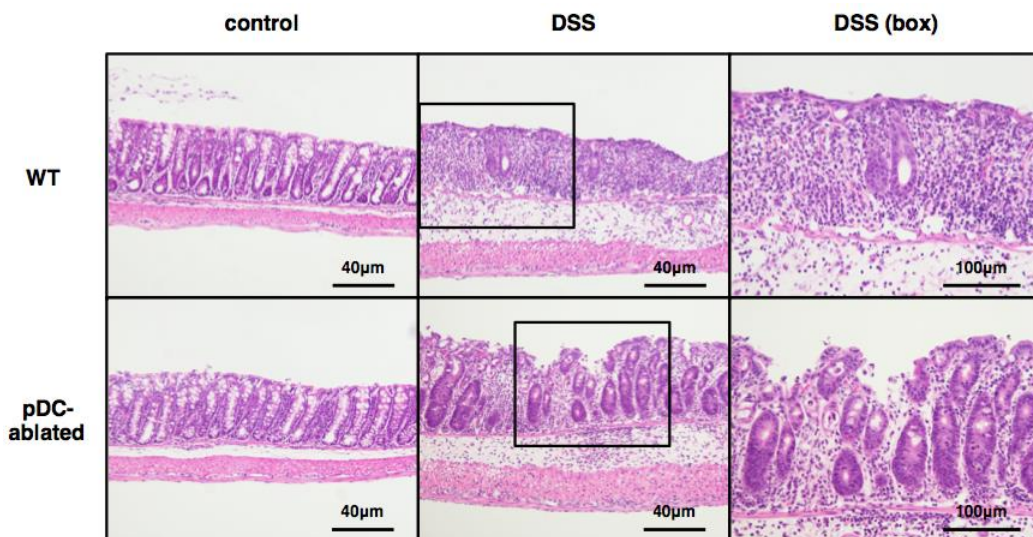


図3 形質細胞様樹状細胞欠損マウスのDSS誘発性大腸炎発症後の大腸病理組織

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DSS誘発性大腸炎発症後の大腸病理組織を解析した結果。

大腸片病理を解析した。左列 (4倍率) は未処置 (control)、中央列 (4倍率) と右列 (10倍率) はDSS経口投与7日後の大腸病理切片のヘマトキシリン・エオジン染色を示す。

野生型マウスではDSS経口摂取7日後、投与前 (control) と比較して腸管上皮細胞傷害、

潰瘍形成、白血球浸潤により示される消化管炎症が観察される。一方、野生型マウスで認められるDSS経口摂取による消化管炎症が形質細胞様樹状細胞欠損マウスでは抑制される。

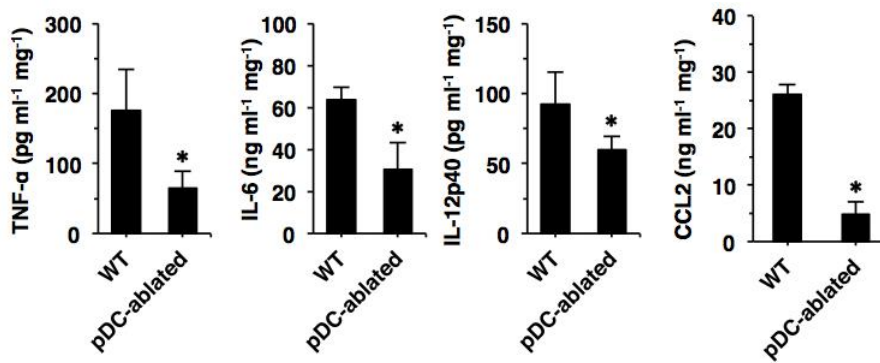


図4 形質細胞様樹状細胞欠損マウスのDSS誘発性大腸炎発症後の大腸片におけるサイトカインとケモカインの産生

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DSS誘発性大腸炎発症後の大腸片におけるサイトカインとケモカインの産生を解析した結果。

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大腸片のサイトカイン (TNF-α, IL-6, IL-12p40; DSS経口投与7日後) とケモカイン (CCL2; DSS経口投与5日後) の産生量が顕著に低下している。

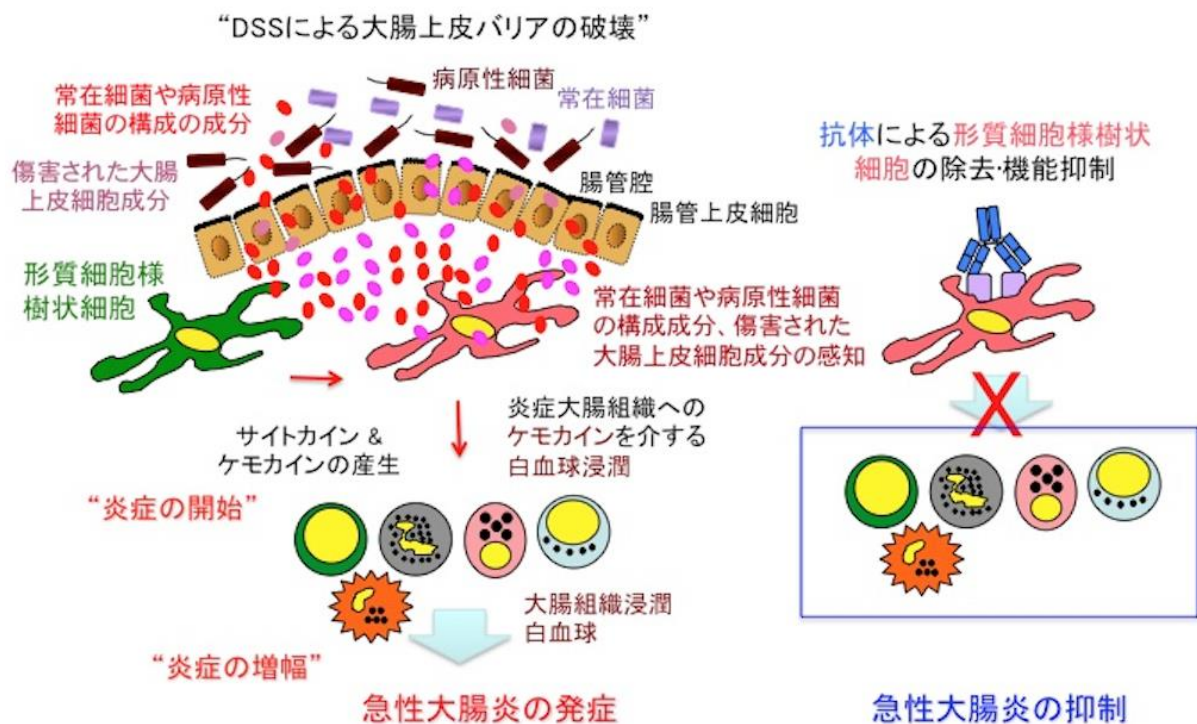


図 5 形質細胞様樹状細胞による DSS 誘発性大腸炎発症機構と制御

DSS 経口摂取後に大腸上皮バリアが破壊されることにより、大腸内の常在細菌や病原性細菌の構成の成分、傷害された大腸上皮細胞成分が放出される。形質細胞様樹状細胞がこれらを感知して活性化後、大腸組織のサイトカインやケモカインの産生を誘導することにより、大腸組織炎症を開始する。さらに、大腸炎症組織へのケモカインを介する白血球浸潤により炎症を増幅し、急性大腸炎の発症を導く（左）。抗体による形質細胞様樹状細胞の除去・機能障害は急性大腸炎の抑制に繋がる（右）。