

骨髄のNK細胞の分化に造血細胞が産生するIL-15が必須である

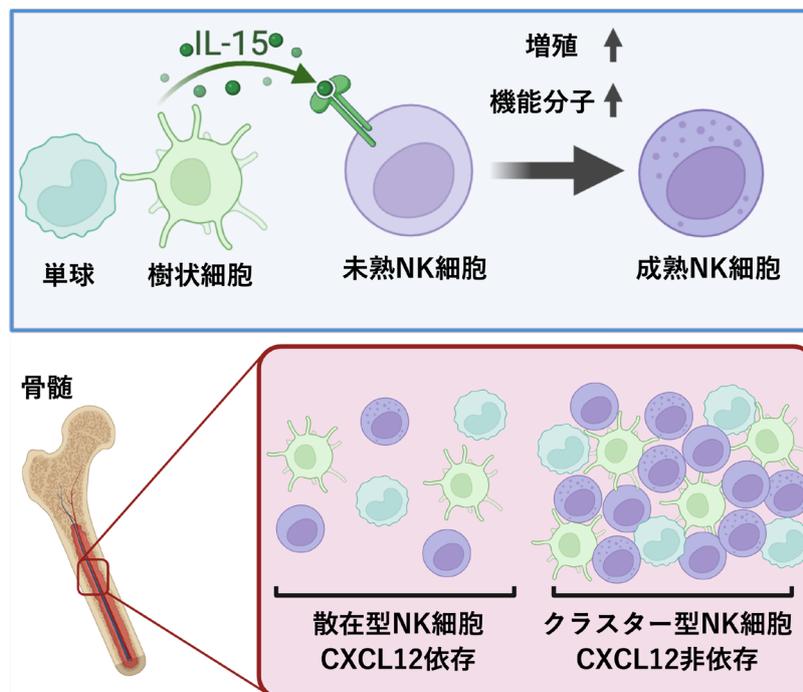
— 2種類の局在を示すNK細胞の新規分化モデル —

概要

京都大学医生物学研究所 生田宏一 教授、阿部真也 同特定助教らの研究グループは、血球細胞が産生するサイトカイン^{※1}IL-15^{※2}が骨髄のナチュラルキラー（NK）細胞の分化に必須であることを明らかにしました。さらに、NK細胞が骨髄内で散在型とクラスター型に局在していることを発見しました。

NK細胞はIFN- γ を産生することで、抗ウイルス・抗腫瘍免疫応答を促進する免疫細胞です。NK細胞はIL-15に依存して骨髄内で分化しますが、その産生源やNK細胞が分化する骨髄微小環境は不明でした。本研究では、細胞特異的なIL-15欠損マウスやNK細胞のイメージング解析を用い、骨髄の単球や樹状細胞が産生するIL-15がNK細胞の分化に必須であることを発見しました。さらに、骨髄内のNK細胞には散在型とクラスター型の局在を示す2種類の集団が存在し、散在型NK細胞の分布にはケモカイン^{※3}CXCL12が必要であることを明らかにしました。したがって、本研究は、血液細胞が他の血液細胞の分化に必須であることを初めて明らかにし、骨髄内NK細胞の新規分化モデルを提唱しました。さらに、2つのNK細胞集団の体内動態や機能の違いを解明し感染や腫瘍の治療に応用し、生体外でNK細胞を作製する再生医療技術に発展することが期待されます。

本成果は、2023年9月19日午前11時（現地時刻）に、国際学術誌「*Cell Reports*」にオンライン掲載されました。



図：造血細胞が産生するIL-15は散在型とクラスター型で局在する骨髄NK細胞の分化に必須である

1. 背景

ナチュラルキラー（NK）細胞は細胞傷害能と IFN- γ の産生を介して標的細胞を殺傷することで、感染症や腫瘍を抑える重要な免疫細胞です。サイトカイン IL-15 は NK 細胞の分化と維持に必須です。これまでに、細胞特異的な IL-15 あるいは IL-15 受容体欠損マウスを用いた解析から、肝細胞や脂肪細胞などの非免疫細胞や、樹状細胞やマクロファージなどの免疫系細胞が、生体内で IL-15 を産生し末梢の NK 細胞を維持することが報告されていました。一方、骨髄内の NK 細胞分化に不可欠な IL-15 を産生する細胞や、骨髄内で NK 細胞が局在する微小環境は不明でした。

2. 研究手法・成果

研究グループは、まず NK 細胞のレポーターマウスを用いて骨髄における NK 細胞の局在を解析しました。その結果、NK 細胞は骨髄内で散在型とクラスター型の 2 種類の様式で分布しており、両者共に増殖中の未熟な NK 細胞を含んでいることを見出しました。次に、NK 細胞の局在の機序を解析するために、NK 細胞特異的な CXCR4 (CXCL12 の受容体) 欠損マウスを解析しました。その結果、骨髄内の NK 細胞数は半以下にまで減少し、散在型 NK 細胞が減少する一方でクラスター型 NK 細胞は変化がなかったことから、散在型 NK 細胞の局在に CXCL12/CXCR4 シグナルが必要であることが示されました。次に、NK 細胞分化に必要な IL-15 の産生細胞を同定するために、6 種類の細胞特異的な IL-15 欠損マウスを用いて解析しました。骨髄間葉系細胞^{*4}ならびに血管内皮細胞に特異的な IL-15 欠損マウスでは NK 細胞の数と分化は正常でした。一方、造血細胞特異的な IL-15 欠損マウスでは NK 細胞数が激減し、未熟な段階で分化が停止していました。さらに、単球や樹状細胞特異的な IL-15 欠損マウスの解析や NK 細胞との共培養実験から、単球や樹状細胞が産生する IL-15 が NK 細胞の分化に重要な働きをしていることが明らかになりました。また、骨髄内において、NK 細胞のクラスターと単球や樹状細胞のクラスターが重なっていることから、単球や樹状細胞が NK 細胞のための骨髄微小環境を形成している可能性が示唆されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究では、骨髄内で NK 細胞が 2 種類の特徴的な分布を示すこと、他の血液細胞が産生する IL-15 に依存して NK 細胞が分化することを明らかにしました。今後は、散在型とクラスター型の 2 種類の NK 細胞集団に動態や機能の違いがあるのかなどの解明が期待されます。さらに、癌や感染などの病態において、これらの NK 細胞がどのような役割を分担して免疫応答に関わっているのかなどの課題が残されています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（23H02735「新規 IL-15 依存性自然免疫系リンパ球による免疫応答と組織恒常性の制御機構」、21K07067「2 型自然リンパ球新規抑制因子の同定と抗アレルギー・抗線維化作用の探索」）、京都大学医生物学研究所ウイルス・幹細胞システム医生物学共同研究拠点の支援を受け実施しました。

<用語解説>

※1 **サイトカイン**：細胞から分泌される可溶性タンパク質で、細胞間の情報伝達の役割を担っています。主に標的細胞の分化・増殖・生存を誘導または抑制します。

※2 **インターロイキン 15 (IL-15)**：CD8 T 細胞、NKT 細胞、NK 細胞、1 型自然リンパ球などの分化、生存、

増殖、活性化に重要な役割を果たすサイトカインです。これまで上皮細胞、間葉系細胞、内皮細胞、マクロファージ、樹状細胞などから産生されていることが知られています。

※3 **ケモカイン**：細胞の誘引（遊走）を引き起こす活性を持つサイトカインをケモカインと総称し、その受容体がケモカイン受容体です。白血球はさまざまなケモカイン受容体を発現しており、炎症組織への遊走などにケモカインが用いられます。

※4 **骨髄間葉系細胞**：骨芽細胞や軟骨細胞、CXCL12-abundant reticular (CAR) 細胞と呼ばれる線維芽細胞を含むストローマ細胞の総称です。特に骨芽細胞や CAR 細胞は造血幹細胞や前駆細胞の維持に必要な因子を産生しており、分化を支持する骨髄微小環境として機能していることが知られています。

<研究者のコメント>

NK 細胞は腫瘍やウイルス感染応答に重要な免疫細胞です。今後、ウイルス感染や癌の骨転移などの際に、骨髄の IL-15 産生細胞や NK 細胞局在がどのように変化し病態に関与しているのか明らかにすることで、治療や創薬への橋渡しに繋がっていきたいと考えています（阿部真也）。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Hematopoietic cell-derived IL-15 supports NK cell development in scattered and clustered localization within the bone marrow (造血細胞由来の IL-15 は骨髄の散在型とクラスター型に局在した NK 細胞の分化を支持する)

著者：Shinya Abe, Takuma Asahi, Takahiro Hara, Guangwei Cui, Akihiro Shimba, Shizue Tani-ichi, Kohei Yamada, Kazuko Miyazaki, Hitoshi Miyachi, Satsuki Kitano, Naotoshi Nakamura, Junichi Kikuta, Alexis Vandebon, Masaki Miyazaki, Ryo Yamada, Toshiaki Ohteki, Masaru Ishii, Veronika Sexl, Takashi Nagasawa, and Koichi Ikuta

掲載誌：*Cell Reports*

DOI：[10.1016/j.celrep.2023.113127](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113127)