

免疫のブレーキ PD-1 は、制御性 T 細胞との役割分担によって 自己免疫性膵炎を抑制する

概要

本庶佑 医学研究科客員教授、章白浩 大学院生、竹馬俊介(ちくま しゅんすけ) 助教(現、慶應義塾大学講師)、の研究グループが、PD-1 分子が自己免疫疾患を抑制する機構の一端を明らかにしました。この研究成果は、7月7日、米国科学アカデミー紀要(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)の電子版に掲載されました。

1. 背景

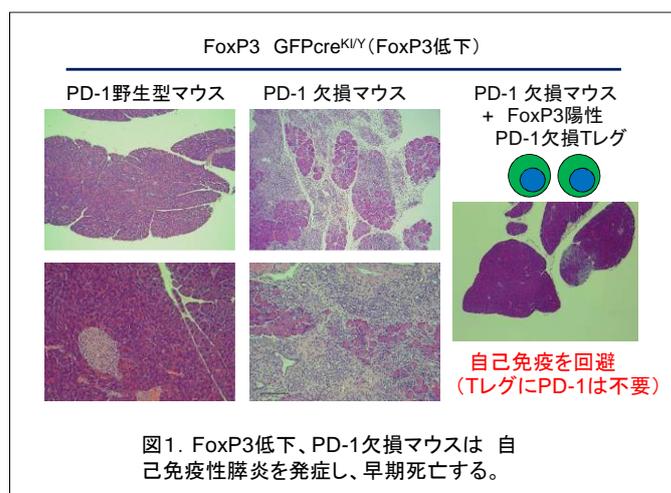
免疫系は、病原体やガン細胞をターゲットとして認識し攻撃、除去することによって、体を守る大切な仕組みです。免疫系が自己をターゲットとみなし、攻撃してしまうと自己組織を破壊する、深刻な自己免疫疾患を起こすことがあります。これを避けるために、過剰な免疫活性化を抑制するいくつかの仕組みが備わっています。

本庶研究室で同定された PD-1 分子は、活性化した免疫細胞に発現するレセプターで、ターゲットに対する免疫細胞の攻撃を弱めることが知られています。PD-1 分子を欠損したマウスは、自己免疫疾患を自然発症しますが、マウスの遺伝的背景により疾患の重症度、ターゲット組織が異なり、これを規定する第 2、第 3 の因子があることは明白でした。PD-1 と同様に、自己免疫疾患に深くかかわる、制御性 T 細胞(regulatory T cell: T レグ)は、坂口志文博士らによって発見され、Forkhead Box P3 (FoxP3) 遺伝子を強く発現して、自己反応性の免疫細胞(ここでは「悪玉細胞」と表現)を制御することによって、自己免疫疾患を抑制していると考えられています。研究グループは、T レグに PD-1 が多く発現することから、T レグの制御機能や恒常性を PD-1 が調節すると考え、T レグにおいて PD-1 の発現が直接必要なのか、あるいは PD-1 と T レグは別々の抑制機構を発揮するのかを明らかにしようとしてきました。

2. 研究手法・成果

1. FoxP3 陽性 T レグにおける PD-1 のはたらきを詳細に解析するため、FoxP3 陽性細胞が緑色蛍光タンパク(GFP)で標識されるレポーターマウスに、PD-1 ノックアウトマウスを交配しました(PD-1 KO FoxP3 GFPcre Knock-in)。予期せぬことに、これらの遺伝子改変マウスは生後 3 ヶ月以内に全例が死亡することを発見しました。

2. 死因を調べたところ、脾臓やリンパ節の腫大、リンパ球増殖症候群、および膵臓外分泌部の、リンパ球による破壊がみられました(図 1 左)。以上から、これらのマウスは、膵炎を主徴とする自己免疫疾患を起こして早期死亡することがわかりました。



3. FoxP3 GFP Knock-in マウスでは、遺伝子改変技術の副作用として、偶然 FoxP3 遺伝子の発現が低下しており、不完全な T レグ機能と、PD-1 欠損の相乗効果によって、これまでにない自己免疫疾患が発症したと考えました。

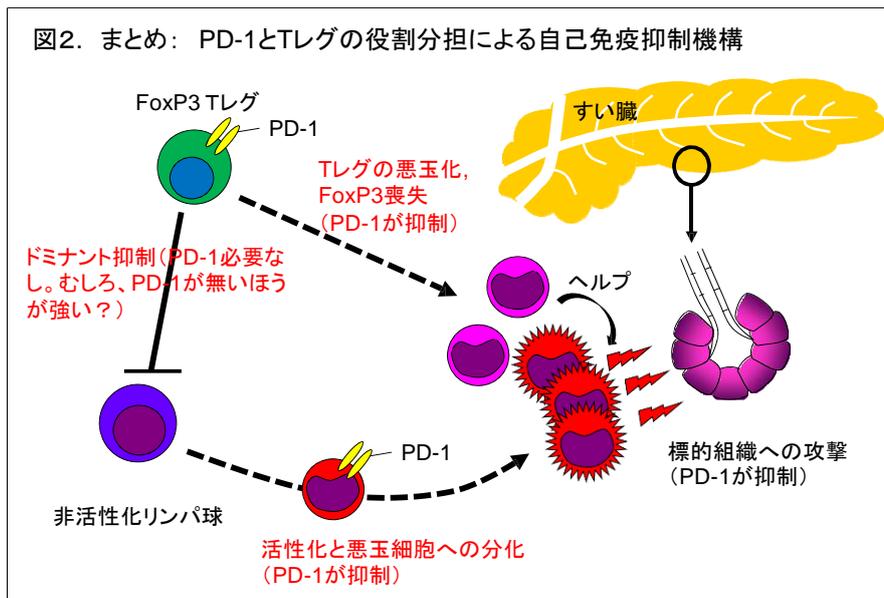
4. PD-1 KO FoxP3 GFP Knock-in の新生児に、正常な T レグを移植すると膵炎が抑えられ、マウスが死亡しなくなることがわかりました。つまり、このマウスに起こる自己免疫が、不完全な T レグと、PD-1 欠損の相乗効果であることが証明されました。

5. 次にこのモデルで、本来の目的であった、「T レグにおける PD-1 の必要性」を評価しました。PD-1KO マウスより分離した T レグは、野生型と同等、またはそれ以上に PD-1 KO FoxP3 GFP Knock-in の死亡率を下げ、また、自己免疫性膵炎の症状を軽快しました。このことにより、自己免疫の抑制には FoxP3 の十分な発現が必要であるが、FoxP3 陽性 T レグにおける PD-1 の発現は必ずしも必須でないことが証明されました。(図1 右)

6. では、FoxP3 陽性 T レグの不全下で、PD-1 欠損も起こさないと自己免疫にならない原因は?? PD-1 は、自己反応性の T 細胞を悪玉化させることがわかっています。最近で、FoxP3 陽性細胞が、FoxP3 の発現を失って「悪玉細胞」と化すことが知られていました。

7. PD-1 欠損下では、リンパ球が炎症反応を起こして悪玉細胞へと変化すると考え、これを検出するための、更なるレポーターマウスを開発しました。その結果、PD-1 欠損下では、T レグから悪玉細胞への変化が亢進することを見出しました。

8. PD-1 欠損下で亢進した悪玉細胞を、別のマウスに移植すると、自己免疫性膵炎の症状が再現され、この症状は、悪玉細胞と、すい臓に対するキラーT 細胞を同時移入した際にもっとも強く起こりました。つまり、PD-1 欠損下では、T レグからの悪玉細胞の産生、および、悪玉細胞によるキラーT 細胞のヘルプが起こり、自己免疫疾患を起こすことが考えられました。(図2)



3. 本研究の意義について

PD-1 と T レグによる抑制は、両方が自己免疫疾患の回避に重要と考えられていましたが、PD-1 と T レグが直接協調するのか、それとも別の次元で活躍するのかについては明らかではありませんでした。今回の結果により、T レグは、自己反応性の悪玉 T 細胞の活性化を間接的に抑制すること、一方で PD-1 は、悪玉 T 細胞の分化や組織への攻撃を直接抑制すること、この、両方の役割分担によって、自己組織に対する免疫系の暴走を抑えていることが明らかになりました。(図 2) また、今回の致命的なマウスの表現型より、PD-1 の不全だけでは起こらない、致命的な自己免疫反応が、FoxP3 の不完全な発現により重篤化することが示されました。ヒトにおいては、FoxP3 や PD-1 の低発現を起こす変異が見つっていますが、これらは単独では重篤な自己免疫疾患を起こさないことが多い。しかしながら、これらの変異を複数持つ個人では、致命的な自己免疫症状を発症しうる事を示唆するものです。

4. 研究プロジェクトについて

本成果は、以下の研究費によって得られました。

文部科学省科学研究費補助金 特別推進研究 22000015

研究代表者：本庶 佑 研究期間 2010 年 04 月 - 2015 年 3 月

基盤研究 (C) 25460363

研究代表者：竹馬俊介 研究期間：2013 年 4 月～2016 年 3 月

持田記念研究助成 (竹馬 俊介)、武田科学振興財団助成 (竹馬 俊介)

<論文タイトルと著者>

タイトル: Non-overlapping roles of PD-1 and FoxP3 in maintaining immune tolerance in a novel autoimmune pancreatitis mouse model

著者: Baihao Zhang *, Shunsuke Chikuma *, Shohei Hori , Sidonia Fagarasan , Tasuku Honjo

掲載誌: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America