

2022年6月10日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科

免疫を抑制する新しい好酸球を発見 食物アレルギー治療法開発へ期待

【発表のポイント】

- 小腸にはたくさんの好酸球^{注1}が存在することが報告されていたが、その役割はこれまで不明だった。
- 今回発見した好酸球には、免疫系を抑制する役割があり、その分化には芳香族炭化水素受容体^{注2}が必要であることが分かった。
- マウスに芳香族炭化水素受容体を活性化する物質を食べさせると、免疫抑制型好酸球が増殖した。
- 本研究は、食物アレルギーの新しい治療法開発につながる可能性がある。

【研究概要】

好酸球は寄生虫感染やアレルギー反応で重要な役割を担う免疫細胞です。小腸には多くの好酸球が存在していますが、その役割はよく知られていませんでした。東北大学大学院医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座の笠松純講師らは、ワシントン大学セントルイス医学部および信州大学医学部と共同で、マウスの小腸には特殊な好酸球がいることを発見しました。この好酸球の役割を調べたところ、寄生虫に対する免疫応答を抑制していることが分かりました。また、この免疫抑制型好酸球の分化には芳香族炭化水素受容体経路が必須であり、加齢とともに好酸球が増加すること、芳香族炭化水素受容体を活性化する物質を食べさせると、この免疫抑制型好酸球が増加することも分かりました。食物アレルギーの新しい治療法開発につながる可能性があります。

本研究は2022年6月2日に米国科学アカデミー紀要 *Proceedings of the National Academy of Sciences* に掲載されました。

【研究内容】

好酸球は寄生虫感染やアレルギー反応で重要な役割を担う免疫細胞です。小腸には多くの好酸球が存在していますが、その役割はよく知られていませんでした。今回、東北大学大学院医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座の笠松純(かさまつ じゅん)講師らは、ワシントン大学セントルイス医学部および信州大学医学部と共同で、マウスの小腸には特殊な好酸球がいることを発見しました。

笠松講師らは、免疫系の活性化制御に重要な役割を果たしている抑制型 C 型レクチン受容体 **Clec4a4**^{注3} を発現する免疫細胞の探索から、マウスの小腸には **Clec4a4** を発現する好酸球 (**Clec4a4**⁺好酸球)と発現しない好酸球 (**Clec4a4**⁻好酸球)が存在することを発見しました(図1)。この 2 種類の好酸球の特徴を調べるために、マイクロアレイ解析^{注4}によって網羅的に遺伝子発現の比較をおこないました。その結果、**Clec4a4**⁺好酸球は免疫抑制に関わる遺伝子群の発現が高いのに対し、**Clec4a4**⁻好酸球は炎症応答に関わる遺伝子群の発現が高いことが分かりました。このことから、小腸には遺伝子発現パターンが異なる 2 種類の好酸球が存在することが分かりました。

さらに、マイクロアレイ解析の結果から、**Clec4a4**⁺好酸球は芳香族炭化水素受容体を高発現していることが分かりました。芳香族炭化水素受容体はダイオキシンや腸内細菌の代謝産物(この受容体と結合する物質を総称して芳香族炭化水素受容体リガンドと呼びます)などと結合して活性化し、腸管の免疫細胞の分化に重要な転写調節因子です。そこで、芳香族炭化水素受容体が **Clec4a4**⁺好酸球に及ぼす影響を調べるために、この受容体を欠損したマウス(*Ahr* 遺伝子欠損マウス)の腸管好酸球を解析したところ、**Clec4a4**⁺好酸球が完全に消失していました。反対に、野生型マウスに芳香族炭化水素受容体のリガンドであるインドール-3-カルビノール^{注5}を経口投与したところ、**Clec4a4**⁺好酸球が増加しました。このことから、**Clec4a4**⁺好酸球の分化には芳香族炭化水素受容体が必要であることが分かりました(図1)。また、生後間もないマウスと成体のマウスを比較すると、成体のマウスで **Clec4a4**⁺好酸球が増加していました。このことから、この細胞は加齢に伴い増加することも分かりました。

私たちが発見した **Clec4a4**⁺好酸球の役割を調べるために、好酸球特異的に芳香族炭化水素受容体遺伝子を欠損させた **Clec4a4**⁺好酸球欠損マウスを作成しました。このマウスを使って腸管寄生線虫(*Nippostrongylus brasiliensis*)感染実験をおこなったところ、**Clec4a4**⁺好酸球欠損マウスでは寄生虫の排除が促進していました。このことから、**Clec4a4**⁺好酸球は寄生虫に対する免疫応答を抑制していることが分かりました。一方、食物アレルギーを発症した野生型マウスを用いて小腸の好酸球を調べたところ、**Clec4a4**⁻好酸球が増加していました。これらのことから、小腸には免疫抑制型 **Clec4a4**⁺好酸球と免疫促進型 **Clec4a4**⁻好酸球が存在していることが分かりました(図1)。

結論：先進国では、国民の 3 人に 1 人が何らかのアレルギーを持つとされています。

また、食物アレルギーは加齢とともに発症率が低下することも知られています。今回発見した免疫抑制型 Clec4a4⁺好酸球は加齢依存的に増加することから、加齢に伴う食物アレルギーの発症率低下に関与している可能性があります。また、食物アレルギーの治療は食事療法が中心であり、本研究は免疫抑制型 Clec4a4⁺好酸球に着目した新しい食物アレルギーの治療法開発につながることを期待されます。

本研究は東北大学大学院医学系研究科感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座の笠松純講師、ワシントン大学セントレイス医学部の Wei-Le Wang 博士研究員、信州大学医学部内科学第二教室の城下智准教授を中心としておこなわれました。

支援: また本研究は、Cancer Center Support Grant P30 CA91842 (Marco Colonna)、National Center for Research Resources ICTS/CTSA Grant UL1 TR000448 (Marco Colonna)、NIH「Mucosal Immune Defense Mechanisms of the Urinary Bladder: AI095542 (Marco Colonna)」、(公財)内藤記念科学振興財団・内藤記念海外研究留学助成金「自然リンパ球の機能とその炎症性疾患・感染・発がんへの関与(笠松純)」、(公財)第一三共生命科学振興財団・海外留学奨学研究助成「自然リンパ球と適応免疫系の機能連携に関する研究(笠松純)」、(公財)持田記念医学薬学振興財団・留学補助金「自然リンパ球と適応免疫系の機能連携に関する研究(笠松純)」、(公財)伊藤医薬学術交流財団・海外交流助成「自然リンパ球の機能とその炎症性疾患・感染・発がんへの関与(笠松純)」、並びに(株)共生医学研究所(本寄附講座の寄附者)の支援を受けておこなわれました。

【用語説明】

- 注1. 好酸球: 炎症を促進する物質を含む顆粒を細胞質にもつ白血球。寄生虫感染免疫やアレルギー反応で重要な役割をもつ。最近の研究から、脂肪組織や腸管など様々な組織に存在していることが分かってきた。IL-5 と呼ばれるタンパク質が好酸球の分化に必要であり、IL-5 やその受容体に結合する好酸球除去抗体は気管支喘息の治療に用いられる。
- 注2. 芳香族炭化水素受容体: 活性化すると細胞核の中へ移行し、様々な遺伝子発現を誘導する転写調節因子。芳香族炭化水素受容体リガンドは発がん物質であるダイオキシンや、細菌の代謝産物、緑黄色野菜の含有物など様々なものが報告されている。これまでの研究から、芳香族炭化水素受容体は腸管リンパ球などの免疫細胞の分化に重要な役割を担うことが知られている。
- 注3. Clec4a4: 細胞質内に ITIM と呼ばれる免疫を抑制するアミノ酸配列が存在する C 型レクチン受容体。これまでの研究から、Clec4a4 は T 細胞の活性化に必要な樹状細胞で高発現しており、T 細胞の活性化を抑制する働きがあることが知られている。
- 注4. マイクロアレイ解析: 特定の細胞や組織で発現している遺伝子を網羅的に調べる解析法。短時間で数十万単位の遺伝子発現を解析することが出来る。
- 注5. インドール-3-カルビノール: ブロッコリーなどアブラナ科の野菜に含まれる芳香族炭化水素受容体リガンド。これまでの研究から、免疫抑制効果や抗がん活性が報告されている。

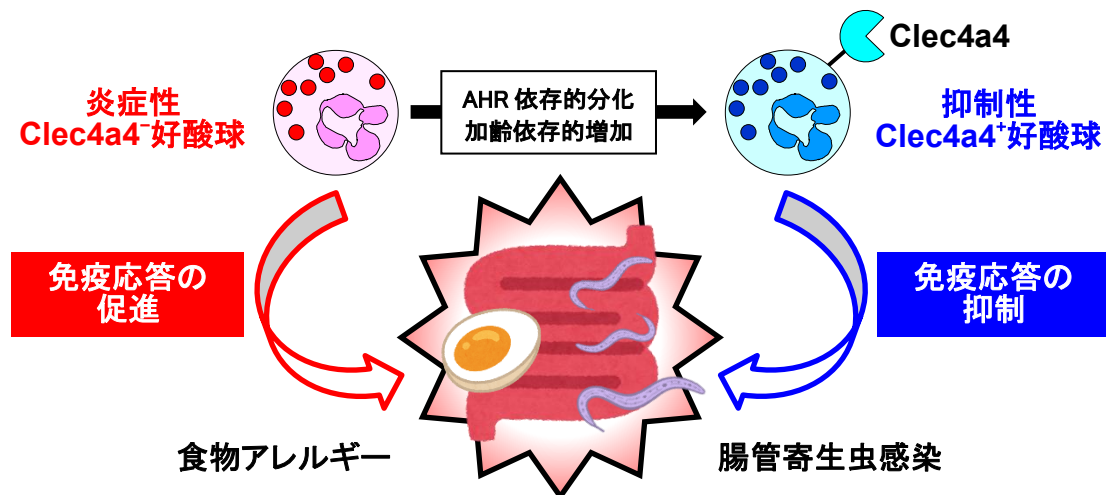


図 腸管好酸球の分化経路と役割

【論文題目】

Title: The aryl hydrocarbon receptor instructs the immunomodulatory profile of a subset of Clec4a4⁺ eosinophils unique to the small intestine

Authors: Wei-Le Wang*, Jun Kasamatsu*, Satoru Joshita*, Susan Gilfillan, Blanda Di Luccia, Santosh Panda, Do-Hyun Kim, Pritesh Desai, Jennifer K. Bando, Stanley Ching-Cheng Huang, Kentaro Yomogida, Hitomi Hoshino, Mana Fukushima, Elizabeth A. Jacobsen, Steven J. Van Dyken, Christiane Ruedl, Marina Cella, Marco Colonna (*共同第一著者)

タイトル: 芳香族炭化水素受容体は小腸に固有の Clec4a4⁺好酸球における免疫調節プロファイルを規定する

著者名: Wei-Le Wang*, 笠松純*, 城下智*, Susan Gilfillan, Blanda Di Luccia, Santosh Panda, Do-Hyun Kim, Pritesh Desai, Jennifer K. Bando, Stanley Ching-Cheng Huang, 蓬田健太郎, 星野瞳, 福島万奈, Elizabeth A. Jacobsen, Steven J. Van Dyken, Christiane Ruedl, Marina Cella, Marco Colonna (*共同第一著者)

雑誌: Proceedings of the National Academy of Sciences

DOI: 10.1073/pnas.2204557119

【研究者情報】

東北大学大学院医学系研究科 感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座

講師 笠松 純

研究室 <https://dinic.jimdofree.com/>

研究者 <https://researchmap.jp/read0122876>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

感染制御インテリジェンスネットワーク寄附講座

講師 笠松 純 (かさまつ じゅん)

TEL: 022-717-8681

Eメール: kasamatsu@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

TEL: 022-717-7891

FAX: 022-717-8931

Eメール: press@pr.med.tohoku.ac.jp