

潰瘍性大腸炎の新たな病態メカニズムを解明 ～ IL-26を産生する免疫CD8 T細胞の発見 ～

概要

順天堂大学大学院医学研究科 免疫病・がん先端治療学講座の波多野良 特任助教、森本幾夫 特任教授らの研究グループは英国オックスフォード大学のDaniele Corridoni博士、Alison Simmons教授らとの国際共同研究により、潰瘍性大腸炎の新たな病態メカニズムを解明しました。今回の研究では、潰瘍性大腸炎の患者検体の炎症部位に集積する細胞の性質を詳しく調べたことで、大腸の炎症部位ではCD8 T細胞が14もの異なる細胞集団を形成していることを明らかにしました。さらに、それらの細胞集団の中で、炎症症状関連因子であるIL-26（インターロイキン26）を産生するCD8 T細胞が著しく増加していることを発見しました。IL-26は、これまで主にCD4 T細胞によって産生されることが知られていましたが、今回の研究により大腸ではIL-26がCD8 T細胞によっても産生されることが初めて明らかになりました。このことはCD8 T細胞の産生するIL-26が大腸炎における重要な炎症関連因子であることを示しており、IL-26を標的とした潰瘍性大腸炎の治療法開発につながることを期待されます。本研究結果は英国Nature Publishing Group発行の学術誌「*Nature Medicine*」オンライン版で公開されました。

本研究成果のポイント

- 潰瘍性大腸炎の炎症部位では免疫CD8 T細胞が14もの異なる細胞集団を形成していた。
- 特にIL-26を産生する免疫CD8 T細胞の数が著しく増加していた。
- IL-26を標的とした潰瘍性大腸炎の治療法開発につながる成果。

背景

難病指定疾患である潰瘍性大腸炎は、激しい下痢や血便、強い腹痛や発熱などを主な症状とし、増悪と寛解を繰り返す治癒が難しい自己免疫疾患です。国内では、近年毎年1万人の新規患者が発生しており、現時点で20万人を超え、米国に次いで世界で2番目に多い状況となっています。免疫抑制剤や生物学的製剤の登場により、病状がおだやかになる寛解にいたる率は飛躍的に向上したものの、小児や高齢発症患者には使用しづらく、さらに治療が長期に及ぶと、免疫を抑えることで懸念される感染症等の副作用や、医療費の高額化などの問題が発生するため、疾患メカニズムのさらなる解明と根本的な治療法の開発が求められています。

潰瘍性大腸炎では大腸の粘膜層に存在するCD4 T細胞の異常とともに、CD8 T細胞による組織障害の関与が考えられていますが、どのような免疫反応がどのように炎症反応に関わっているのか不明でした。そこで本研究では、潰瘍性大腸炎の病態メカニズムを明らかにする目的で、国際共同研究により患者の炎症部位に集積するCD8 T細胞の性状解析と遺伝子の発現解析を行いました。

内容

本研究では、オックスフォード大学病院で内視鏡検査を受けた潰瘍性大腸炎患者および健常者の大腸生検組織を用いて研究を行いました。大腸の組織から細胞を抽出し、細胞を分離するセルソーターを用いてCD8 T細胞を分取した後、シングルセルRNAシーケンスによりCD8 T細胞の遺伝子発現パターンを1細胞レベルで解析しました。腸管は食物由来の雑多な外来抗原やアレルギー起因物質、病原性微生物などに常に曝されている場所であり、全身の免疫系とは異なる特殊な免疫細胞によって独自の生体防御システムを備えていることが知られていましたが、この解析により、大腸に局在するCD8 T細胞が14もの非常に多様な細胞集団を形成していることを明らかにしました(図1左)。さらに、潰瘍性大腸炎と健常者の比較を行ったところ、潰瘍性大腸炎では大腸に常在するメモリーCD8 T細胞の割合が著しく減少していた一方で、IL-26を産生するCD8 T細胞と活性化した細胞傷害性CD8 T細胞の割合が大きく増加していることを見出しました(図1右)。IL-26は免疫細胞が産生する炎症関連因子の一つで、これまでに主にCD4 T細胞によって産生されることが報告されていましたが、大腸にはIL-26を産生するCD8 T細胞が存在し、潰瘍性大腸炎ではその細胞集団が著しく増加していることがわかりました。

以上の結果から、炎症関連因子IL-26が大腸ではCD8 T細胞によっても産生されていることが初めて明らかとなり、潰瘍性大腸炎の炎症にIL-26が大きく関わっている可能性が示唆されました。現在、T細胞が原因で慢性的な大腸炎を発症する潰瘍性大腸炎の病態を模倣したマウスモデルを用いて、大腸炎の発症・悪化にこのIL-26産生CD8 T細胞がどのように関わっているか、病態メカニズムの詳細な解析を進めています。

原著論文

本論文は英国Nature Publishing Group発行の学術雑誌*Nature Medicine* (<https://www.nature.com/nm/>) のオンライン版に2020年8月3日付で公開されました。

論文タイトル: Single-cell atlas of colonic CD8⁺ T-cells in ulcerative colitis

タイトル日本語訳: 潰瘍性大腸炎における大腸CD8 T細胞のシングルセル解析

著者(日本語表記): Corridoni D^{1,2}, Antanaviciute A^{1,3}, Gupta T^{1,2}, Fawkner-Corbett D^{1,2}, Aulicino A^{1,2}, Jagielowicz M^{1,2}, Parikh K^{1,2}, Repapi E⁴, Taylor S⁴, 石川大⁵, 波多野良⁶, 山田健人⁷, Xin W⁸, Slawinski H⁹, Bowden R⁹, Napolitani G¹, Brain O², 森本幾夫⁶, Koohy H^{1,3}, Simmons A^{1,2}

所属: ¹ Medical Research Council (MRC) Human Immunology Unit, John Radcliffe Hospital, University of Oxford、² Translational Gastroenterology Unit, John Radcliffe Hospital、³ MRC WIMM Centre for Computational Biology, John Radcliffe Hospital, University of Oxford、⁴ Computational Biology Research Group, John Radcliffe Hospital, University of Oxford、⁵ 順天堂大学医学部 消化器内科学講座、⁶ 順天堂大学大学院医学研究科 免疫病・がん先端治療学講座、⁷ 埼玉医科大学 病理学、⁸ Department of Pathology, Case Western Reserve University、⁹ Wellcome Trust Centre for Human Genetics, University of Oxford

DOI: 10.1038/s41591-020-1003-4

本研究は、英国オックスフォード大学のAlison Simmons教授らとの国際共同研究として、日本産業科学研究所 研究助成金の支援を受け実施されました。

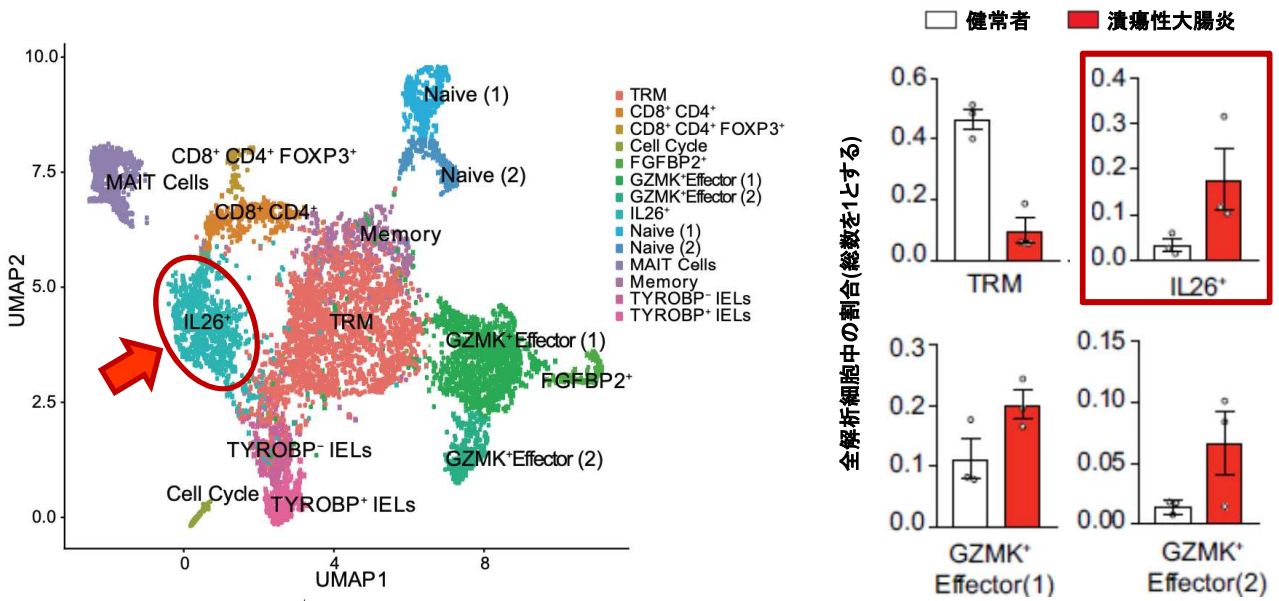


図1: 潰瘍性大腸炎の炎症部位ではIL-26を産生するCD8 T細胞の数が著しく増加していた

大腸に局在するCD8 T細胞の遺伝子発現パターンを1細胞レベルで解析した結果、大腸のCD8 T細胞は14もの非常に多様な細胞集団を形成していること、IL-26を産生するCD8 T細胞集団(矢印で示す)が存在することを見出しました(左図)(各色は異なる性質をもつ細胞の集団を示し、近くに位置する細胞集団とは互いの遺伝子発現パターンが似ていることを意味する)。

潰瘍性大腸炎では健常者と比較して、大腸に常在するメモリーCD8 T細胞(TRM)の割合が著しく減少していたのに対し、IL-26産生CD8 T細胞(IL-26⁺)、活性化細胞傷害性CD8 T細胞(GZMK⁺ Effector(1), GZMK⁺ Effector(2))の割合が大きく増加していることを明らかにしました(右図)。