

疾患記憶をリセットする病原性メモリーT細胞をターゲットとした炎症性腸疾患根治療法の開発

東京医科歯科大学消化器内科 GCOE特任助教 根本 泰宏

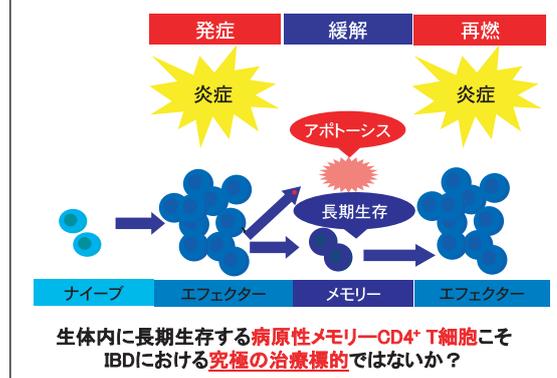


研究の背景

炎症性腸疾患は主として若年者に発症する慢性的な消化管の炎症を主体とする疾患である。未だ根治療法が存在しないため、多くの場合、難治性・再発性の経過をたどり、生涯にわたる治療の継続が必要となる。これまでの多くの研究結果から、本疾患は免疫システムにおける遺伝的脆弱性を背景に、何らかの環境因子が加わった結果、腸管免疫恒常性が破綻し、腸内細菌に対して発症した過剰な免疫反応がその本態と考えられている。

このような病態に対してこれまで、本疾患には腸内細菌の是正や抗炎症、あるいはマクロファージやエフェクターT細胞など活性化した細胞を標的とした治療が行われてきた。一方我々は全く独自の視点から本疾患の慢性化メカニズムにおけるメモリーT細胞の重要性に注目してきた。緩解期に短命なエフェクターT細胞がアポトーシスを起こし、消滅したのちもメモリーT細胞は生体内に長期にわたり残存し、再燃時には速やかにエフェクターT細胞に分化し炎症を惹起する。すなわちエフェクターT細胞を標的とした治療法によって、一時的に緩解状態に持ち込むことが可能であったとしても、メモリーT細胞による疾患の“記憶”が存在する限りは再燃を繰り返すことになる（図1）。そこで我々は疾患の記憶を“リセット”する、メモリーT細胞を標的とした画期的な炎症性腸疾患根治療法の開発のために、慢性大腸炎マウスモデルを用いて、メモリーT細胞の維持機構を解析した。

図1 なぜ炎症性腸疾患に根治療法は存在しない？



研究成果

1. 腸炎モデルマウスにはメモリーCD4⁺ T細胞が多数浸潤していた。

CD4⁺CD45RB^{high} T細胞移入大腸炎モデルマウスにおいて大腸粘膜固有層にCD127⁺CD44⁺CD62L⁻であるメモリータイプのCD4⁺ T細胞が多数浸潤していた。本細胞を新たなSCIDあるいはRAG欠損マウスに再移入することにより同様の大腸炎を発症することから我々はこの細胞を病原性メモリーT細胞と定義づけた。

2. 病原性メモリーT細胞の維持にはIL-7が必須であった。

次に我々は病原性メモリーT細胞の維持因子としてサイトカインIL-7に注目した。大腸炎モデルマウスの病原性メモリーT細胞をRAG欠損マウスに移入すると再び慢性大腸炎を発症持続するのに対して、IL-7, RAG1欠損マウスへの移入では腸炎の発症認めなかったことから病原性メモリーT細胞の維持にはIL-7が必須であることが分かった。

3. 病原性メモリーT細胞の維持において腸管局所のIL-7の存在は必須ではない

一方で、ヒト潰瘍性大腸炎をはじめとする慢性大腸炎では、IL-7の主たる産生細胞である杯細胞

の減少に伴い腸管局所でのIL-7発現が低下することが知られている。そこで我々は炎症性腸疾患慢性期には腸管局所のIL-7は必須ではなく、IL-7を恒常的に産生する腸管外のリザーバー臓器において維持されると仮定した。IL-7,RAG1欠損マウスと腸炎マウスとを並体結合したところ、4週後にIL-7, RAG1欠損マウスにも大腸炎が発症し、炎症性腸疾患慢性期には腸管局所のIL-7の存在が必須ではないことが証明された。

4. 病原性メモリーT細胞は腸管粘膜から全身血流に再循環した

そこで我々は腸炎の慢性期には病原性メモリーT細胞はIL-7が減少した腸管粘膜から全身血流に再循環し、IL-7が豊富なりザーバー臓器に移入して維持されると仮定した。一方これまで消化管粘膜内CD4⁺ T細胞は腸管粘膜から再循環することなく、局所においてアポトーシスに至ると考えられてきた。そこで我々は腸管局所へのCD4⁺ T細胞投与法を開発し、CD4⁺ T細胞が腸管から全身循環を経て、骨髄に至る再循環経路が存在するかを検討した。

我々が新たに開発した大腸粘膜への局所投与法である細胞注腸投与法を用いて、大腸炎マウス病原性由来メモリーCD4⁺ T細胞をSCIDマウスに投与したところ、10週間後に各臓器においてCD4⁺ T細胞増殖を伴う腸炎の発症が確認された。GFPマウス由来CD4⁺ T細胞をRAG2^{-/-}マウスに注腸あるいは静注によって移入し、各臓器における6、24時間、7日後のGFP⁺CD4⁺細胞数を検討したところ、静注群では脾臓、腸間膜リンパ節→腸管と細胞の移動が見られたのに対して、注腸群では腸管→腸間膜リンパ節→脾臓の順にホーミングが見られた。以上の結果から病原性メモリーT細胞は腸管粘膜から全身血流に再循環することが証明された。

5. 病原性メモリーT細胞は骨髄IL-7によって維持された

次に我々は全身血流に再循環した病原性T細胞が脾臓や所属リンパ節などの二次リンパ装置によって維持されると仮定した。そこで全てのリンパ節を欠損するLT α , RAG2欠損マウスの脾臓を摘出し、腸炎マウス由来病原性メモリーT細胞を投与したところRAG2欠損マウスと同等の腸炎および細胞の増殖を認め、リンパ節、脾臓は病原性メモリーT細胞の維持に必須ではないことが証明された。

最後に我々はIL-7の主たる産生部位である骨髄に着目し、骨髄が腸炎における病原性メモリーT細胞を維持するリザーバー臓器であると仮定した。CD4⁺CD45RB^{high} T細胞移入大腸炎マウスにおいて骨髄中CD4⁺ T細胞はIL-7産生細胞に隣接して維持されていた。同細胞はCD44^{high} CD62L⁻ IL-7R α ^{high}のエフェクターメモリータイプであり、一部腸管へのhoming receptorであるインテグリン α 4 β 7を発現した。腸炎マウスの骨髄CD4⁺ T細胞を新たなSCIDマウスに再移入することにより慢性大腸炎を再び発症した。骨髄移植を用いて骨髄特異的にIL-7を発現させたIL-7, RAG1欠損マウスにCD4⁺CD45RB^{high} T細胞を移入したところ大腸炎の発症が誘導され、骨髄IL-7産生細胞は慢性大腸炎の発症において十分因子であることが分かった。

結 語

炎症性腸疾患慢性難治性の重要な要因として、病原性メモリーT細胞のIL-7産生性骨髄リザーバーへの再循環経路の存在が示唆された。炎症性腸疾患の治療戦略として本機構を標的とした治療法の有効性が示唆された(図2)。

