

自己評価報告書

平成22年4月19日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007～2011

課題番号：19059004

研究課題名（和文） 自己免疫応答に関わる細胞動態

研究課題名（英文） Cellular dynamics in autoimmune responses

研究代表者

松島 綱治 (MATSUSHIMA KOUJI)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50222427

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：免疫寛容、細胞動態、ケモカイン、シグナル、樹状細胞

1. 研究計画の概要

(1) ケモカインによる Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺自然発生型制御性 T 細胞 (nTreg) の動態制御の解析。

(2) ミエロイド系抑制性細胞 (Myeloid-derived suppressor cells: MDSC) の細胞系列およびケモカインによる動態制御の解析。

(3) 免疫応答に伴うリンパ節髄質領域の構造再構築の詳細と機序の解析。

(4) 自己免疫応答を制御する新たな分子標的の同定を目的とした、免疫細胞の遊走・分化・活性化を制御するシグナル伝達機構の解析。

2. 研究の進捗状況

(1) nTreg のリンパ節遊走には、傍皮質領域の HEV を介した CCR7 依存的経路と、髄質領域の HEV を介した CXCR4 依存的経路が存在することが明らかになった。

(2) マウス皮下腫瘍モデルで誘導される腫瘍浸潤 MDSC は主に骨髄由来炎症性マクロファージと好中球から構成されることを明らかにした。またケモカイン受容体 CCR2 が腫瘍浸潤マクロファージ・好中球の動態制御に中心的な役割を果たすことが明らかとなった。一方で、組織樹状細胞 (腫瘍浸潤樹状細胞) は従来単球に由来すると考えられていたが、単球系細胞が著減する CCR2 欠損マウスの腫瘍局所にも集積することから、組織樹

状細胞は単球系細胞と細胞系列が異なることが示唆された。

(3) リンパ節髄質再構築像は免疫後 3～4 日で顕在化し 8～10 日で実質領域が極大に至ること、再構築過程のごく初期を除き B 細胞と抗体産生細胞が髄質実質領域の大半を占めることが明らかとなった。さらに、CD4⁺ T 細胞の除去実験により、再構築が T 細胞依存性応答とは独立した事象であることが示された。以上より、髄質構造の再構築がリンパ節における抗体産生の場の形成を担う機構である可能性が示唆された。

(4) 好中球遊走において、DOCK2 の細胞内動態が PIP3 とホスファチジン酸という 2 つのリン脂質によって連続的に制御されていることを実証し、先端形成に関する新しいモデルを提唱した。また、形質細胞様樹状細胞による I 型 IFN 産生に DOCK2 が重要な役割を演じることを明らかにすると共に、ヘルパー T 細胞分化過程において、DOCK2 が小胞輸送を介して IL-4 受容体鎖の細胞表面での発現をコントロールし、過剰な IL-4 シグナルが T 細胞に伝わるのを未然に防いでいることを示した。

3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。

(理由) 当初の計画に従って平成 19 年から 21 年までの 3 年間で、1) ケモカインによる nTreg 動態制御の解明、2) 未成熟ミエロイド系抑制性細胞の前駆細胞の同定とケモカインによる動態制御の解明、3) 組織自己抗

原のリンパ節輸送と末梢免疫寛容における意義、4)末梢におけるBリンパ球による抗体産生制御、5)細胞動態を制御するシグナル伝達機構、の解析を進め、着実な成果をあげている。引き続き本研究課題を遂行することで、細胞動態を標的とした新たな疾患の予防、治療法の開発が可能になることを期待している。

4. 今後の研究の推進方策

(1) マウス皮下腫瘍モデルにおいて、CCR7⁺MHC class II^{hi}腫瘍浸潤樹状細胞の免疫表現型、機能特性、生体内動態、細胞系列を明らかにするとともに、担癌宿主内動態制御の分子機序を解明する。また腫瘍浸潤マクロファージおよび好中球による樹状細胞の腫瘍浸潤および分化の制御機序についても明らかにする。

(2) B細胞/抗体産生細胞の髄質領域への移行時期ならびに必要な遊走関連因子を同定し、移行機序を解明する。リンパ節髄質の再構築に必須の細胞・分子を同定するとともに、再構築の阻害による予防・治療の可能性についても検討する。

(3) 細胞動態を制御するシグナル伝達機構の解明：新たに同定したCDMファミリー分子を対象に、その遺伝子改変マウスを駆使して、リンパ球、樹状細胞、マクロファージ、NK細胞といった自己免疫応答を担う細胞の遊走・活性化における役割を明らかにする。またこれらCDMファミリー分子群の構造、シグナルネットワーク、細胞内動態制御機構を包括的な解析し、各種受容体から低分子量Gタンパク質活性化に至るシグナル伝達経路を解明する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

1. Matsushima K (著者10名、10番目): Bone marrow graft-versus-host disease: early destruction of hematopoietic niche following MHC-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. **Blood**. in press, 2010, (査読有)
2. Matsushima K (著者11名、11番目): Chemokine-mediated rapid turnover of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. **Blood**. 111(12): 5457-5466, 2008 (査読有)

3. Fukui Y (著者16名、16番目): Sequential regulation of DOCK2 dynamics by two phospholipids during neutrophil chemotaxis. **Science**, 324: 384-387, 2009 (査読有)

[学会発表](計52件)

1. Matsushima K: Chemokines: From discovery to clinical development. The 9th World Congress on Inflammation, 2009年7月6日、東京(京王プラザホテル)

[図書](計5件)

1. 「炎症・再生医学事典」松島綱治・西脇徹 編、朝倉書店、2009