

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19425

研究課題名（和文）炎症促進的な造血応答を引き起こす新規誘導因子の同定

研究課題名（英文）Identification of novel inducers that trigger pro-inflammatory hematopoietic responses

研究代表者

金山 剛士（Kanayama, Masashi）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授

研究者番号：80811223

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：自然免疫細胞は感染症初期の病原体排除に不可欠な役割を担っている。そのため、全身的な感染症では、病原体を排除するために自然免疫細胞が優先的に産生される。これをEmergency myelopoiesis (EM)と呼ぶ。本研究では、本来炎症抑制的なサイトカインであるIL-10を、感染症においてEMを促進する新たな因子として同定した。感染直後の骨髄では、B細胞がIL-10の主要な産生源として機能しており、これが造血前駆細胞の生存や自然免疫細胞分化を促進することで、EMを更新することを見出した。実際、B細胞がIL-10を産生できないマウスでは自然免疫細胞の供給や病原体の排除が低下することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまで炎症抑制的なサイトカインとして知られていたIL-10が、造血系においては自然免疫細胞の産生増強を介して炎症促進的に働くことを見出した。これはIL-10の機能における新たな知見を与えるものである。IL-10やその産生細胞を用いた免疫抑制療法の開発は世界中で進められているが、本研究の成果はIL-10を用いた治療法の使用するタイミングや疾患を慎重に選択する必要があることを示唆している。また、本研究の成果は比較的新しいシステムである獲得免疫が、自然免疫細胞の産生機構と協調的な進化を遂げてきたことを示しており、生命の進化を考察する上でも非常に興味深いものである。

研究成果の概要（英文）：Innate immune cells are essential to protect host from infection. During systemic infection, therefore, the production of innate immune cells are dramatically increased through a hematopoietic response called emergency myelopoiesis. In this study, we newly identified IL-10 as a novel factor to enhance EM during infection. We found that, in the bone marrow of infected mice, B cells act as a major source of IL-10, which stimulated the survival and myeloid cell generation of hematopoietic progenitors and enhanced EM. Indeed, we used a mouse model and confirmed that IL-10-deficiency in B cells reduced the supply of innate immune cells and weakened the elimination of invaded pathogen.

研究分野：免疫学、血液学

キーワード：感染 造血 サイトカイン IL-10 炎症 B細胞 自然免疫

炎症促進的な造血応答を引き起こす新規誘導因子の同定

金山 剛士

1. 研究開始当初の背景

造血系は血液細胞を供給する生命に必須の機構である。血液細胞は主に、赤血球・血小板、好中球・単球等のミエロイド系細胞、そして T 細胞や B 細胞等のリンパ球系細胞に大別できるが、IL-1 に代表される複数の炎症性サイトカインは、「緊急時ミエロイド系細胞産生 (emergency myelopoiesis: EM)」と呼ばれる造血応答を引き起こし、赤血球・リンパ球産生の低下を代償として、ミエロイド系細胞の産生を爆発的に増大させる (Nat Rev Immunol. (2014)14: 302)。これは過剰な自然免疫の活性化や炎症に寄与する。IL-10 は代表的な抑制性(抗炎症性)サイトカインであり、炎症や細胞死の抑制などを介して生体の恒常性を維持しているが、その一方で、IL-10 が造血系に及ぼす影響は明らかにされていなかった。しかしながら、通常 IL-10 は炎症性サイトカインに拮抗する働きを持つ分子であるため、炎症性サイトカインにより誘導される EM を負に制御すると予想されていた。

我々はマウスの造血幹前駆細胞とストローマ細胞の共培養において、IL-10 の添加が造血前駆細胞からのミエロイド系細胞の産生を亢進させ、B 細胞のようなリンパ球細胞の産生を抑制することを明らかにしていた。これらの結果を受けて、当初の予想に反して IL-10 が炎症性サイトカインと同様に EM 促進機能を有するのではないかと考え、生体内の実際の造血系においても IL-10 がミエロイド系細胞産生に関与するか調べることとした。

2. 研究の目的

下記3つを本研究の目的とした。

1. 抗炎症性サイトカインである IL-10 が、造血系においては炎症促進的なミエロイド系細胞 (自然免疫細胞) の産生を促進するという仮説を立証する。
2. EM 誘導時の骨髄における IL-10 産生細胞を同定し、IL-10 による EM 誘導機構の詳細を明らかにする。
3. 実際の感染症において、この機構が宿主防御に寄与するか検証を行う。

3. 研究の方法

IL-10 のレポーターマウスを用いて、感染症や敗血症の誘導されたマウスの骨髄でどのような細胞が IL-10 の産生源となるか検証した。また、同定された IL-10 産生細胞特異的に IL-10 を欠損したマウスを作製し、IL-10 の産生が EM のような造血応答にどのような影響を及ぼすか検討した。さらに、実際の感染症において、IL-10 の欠損が自然免疫細胞の供給や病原体排除に寄与するか検討した。また、IL-10 受容体を欠損したマウス由来の造血前駆細胞をレシピエントマウスに移植して、敗血症誘導後にドナー由来の自然免疫細胞産生を評価した。骨髄における IL-10 の重要性を検証するために、骨髄内への IL-10 中和抗体の投与を行った。さらに、造血前駆細胞の培養系に IL-10 を添加することで、造血前駆細胞の生存や分化に IL-10 が及ぼす影響を明らかにした。

4. 研究成果

IL-10 のレポーターマウスを用いた検討から、敗血症誘導後の骨髄で B 細胞が IL-10 の重要な産生源となることが分かった。さらに、IL-10 を産生する B 細胞は、ミエロイド系細胞に特徴的な分子や遺伝子を高発現しており、転写因子やマーカー分子の発現から新たな B 細胞亜群であることが分かった。これをミエロイド様 B 細胞 (Myeloid-like B cell, M-B cell) と命名した。敗血症誘導時に骨髄に留まる M-B 細胞は骨髄の B 細胞前駆細胞から産生されていることも分かった。M-B 細胞による IL-10 産生が EM に及ぼす影響を検討するために、B 細胞特異的な IL-10 の欠損マウスを作製し、このマウスに敗血症を誘導したところ、EM による自然免疫細胞の産生が有意に低下することが分かった。これは B 細胞の産生する IL-10 が EM 誘導を促進することを意味していた。骨髄内への IL-10 の阻害抗体投与が EM 抑制を引き起こしたことから、骨髄における IL-10 産生が重要であることも分かった。次に、IL-10 による EM 促進のメカニズムを明らかにするため、野生型、あるいは IL-10 受容体を欠損した造血前駆細胞をレシピエントマウスの骨髄に移植し、その後に EM を誘導することで、IL-10 受容体からの刺激が直接、造血前駆細胞からの自然免疫細胞産生に寄与していることを明らかにした。さらに、B 細胞特異的な IL-10 の欠損マウスでは、造血前駆細胞の細胞死が増加していたため、培養系を用いて造血前駆細胞の細胞死における IL-10 の効果を検討したところ、IL-10 が造血前駆細胞を炎症刺激によるアポトーシスから保護していることが分かった。また、ストローマ細胞と造血前駆細胞の共培養系において IL-10 を添加することで、IL-10 が IL-1 のような炎症性サイトカインと協調的に作用し、造血前駆細胞のミエロイド系細胞産生に偏った造血応答を誘導することを明らかにした。最後に、この IL-10 による EM の亢進が実際の感染症における宿主防御に寄与するか検討を行うため、B 細胞特異的な IL-10 の欠損マウスに、盲腸結紮穿孔による全身的な感染症を誘導した。その結果、B 細胞特異的な IL-10 の欠損が、造血前駆細胞の細胞死を高め、EM を抑制するとともに、自

然免疫細胞の末梢組織への供給を低下させ、感染局所における微生物排除を遅延させることが分かった。

以上の結果は、IL-10 の新たな機能を示すものであり、獲得免疫と自然免疫の協調的な進化を示唆している。これらの結果は Journal of Experimental Medicine 誌に掲載されるとともに、同誌の「JEM Immunology collection 2023」に選出された。また、第 51 回 日本免疫学会シンポジウムや第 96 回 日本生化学会シンポジウムに招待講演され発表されている。今後、第 19 回麒麟塾への招待講演や、実験医学増刊号でも成果公表される予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kanayama Masashi、Izumi Yuta、Akiyama Megumi、Hayashi Toyoki、Atarashi Koji、Roers Axel、Sato Taku、Ohteki Toshiaki	4. 巻 220
2. 論文標題 Myeloid-like B cells boost emergency myelopoiesis through IL-10 production during infection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20221221
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1084/jem.20221221	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Masashi Kanayama
2. 発表標題 B cell: an amplifier of myeloid cell production triggered by infection
3. 学会等名 第51回 日本免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masashi Kanayama
2. 発表標題 Myeloid-like B cells protect the host by boosting myelopoiesis during infection
3. 学会等名 JSICR/MMCB 2023合同シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金山剛士
2. 発表標題 感染症におけるB細胞を介した自然免疫細胞産生の強化
3. 学会等名 第32回 Kyoto T Cell Conference (KTCC)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masashi Kanayama
2. 発表標題 A novel B cell subset boosts emergency myelopoiesis during infection
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masashi Kanayama
2. 発表標題 Generation and behavior of myeloid cells during sepsis
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 金山 剛士	4. 発行年 2024年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 実験医学増刊「免疫細胞サブセット」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------