



研究課題名 病原性免疫記憶の成立機構の解明
—難治性炎症疾患の病態の理解へ—

千葉大学・大学院医学研究院・教授 なかやま としのり
中山 俊憲

研究課題番号： 19H05650 研究者番号： 50237468

キーワード： 免疫システム、気道炎症、アレルギー、病原性免疫記憶

【研究の背景・目的】

本研究では、免疫学領域で残されている一大テーマである免疫記憶 (immunological memory) 成立における細胞や分子機構に関するプリンシプルを明らかにしたい。我々はこれまでに、免疫記憶 T 細胞の中でも慢性の炎症疾患を引き起こし、生体にとって有害な病原性免疫記憶 T 細胞：IL-5 高産生及び線維化誘導性の病原性 Th2 細胞を同定した (図 1)。この発見を元に、病原性記憶 Th1/2/17 細胞が種々の炎症疾患を引き起こすという説を提唱している (図 2)。

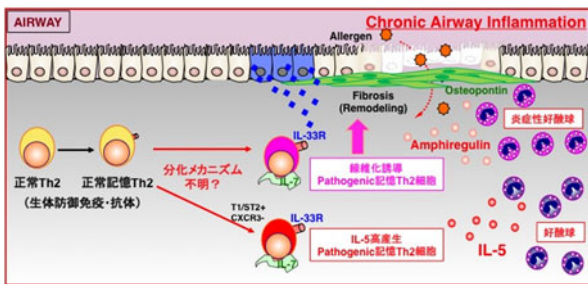


図 1: 病原性記憶 Th2 細胞による好酸球性気道炎症・線維化

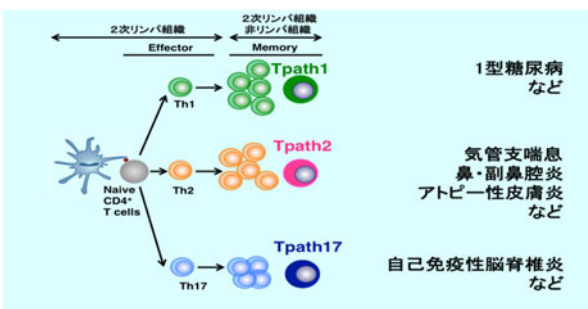


図 2 病原性記憶ヘルパーT (Tpath) 細胞と炎症疾患

そこで、本研究では、「生体にとって有害な病原性免疫記憶 T 細胞が分化し生体内で長期間維持される機構、すなわち病原性免疫記憶成立の機序」を分子レベルおよび生体レベルで解明する。

実際には、(1) アレルギー性気道炎症を起こす多様な“病原性記憶 Th2 細胞”の分化経路の解析から、病原性機能の獲得や維持を担うマスター転写因子や、サイトカイン遺伝子の転写記憶を司るエピジェネティック制御機構を解明する。(2) 微小環境 (場) の時空間的解析による免疫記憶の制御因子の同定を目指す。(3) ヒト (患者) の組織及び細胞で、最先端解析技術を用いて検証 (Proof of Concept: POC) する。

【研究の方法】

3 点の研究を行う。

(1) “病原性記憶 Th2 細胞”の分化経路、病原性を担う新規の機能分子を探るため、独自に樹立した Amphyregulin 産生細胞が蛍光発色するマウスを用い、Single cell RNA-Seq、ChIP-Seq、ATAC-Seq 法等で Pathogenic 記憶 Th2 細胞の網羅的遺伝子発現解析を行う。また、ポリコム及びトライソラックス分子群による“病原性記憶 Th2 細胞”の機能変換・維持のメカニズムを、クロマチンレベルで解析する。

(2) “病原性記憶 Th2 細胞”の分化と維持を担う微小環境の時空間的解析では、炎症局所の線維化、異所性リンパ組織 (iBALT) の免疫組織学的、及び、病理学的変化の解析を行う。

(3) POC を目指した研究を進めるため、ヒト患者 (慢性好酸球性副鼻腔炎、慢性過敏性肺臓炎、好酸球性食道炎など) の検体を用いた解析を行う。

【期待される成果と意義】

「免疫記憶」という免疫分野での大きなテーマに関して、その本質を分子レベル・クロマチンレベルで明らかにしようとする研究であると同時に、生体レベルでの病態制御も視野に入れた研究であり、学術的意義は大きいと考えている。

殆ど全ての実験でマウスとヒトの細胞、更に患者の炎症組織の細胞を解析し、動物実験で得られたコンセプトをヒトで検証することを計画しており、Human Immunology を重視した研究といえる。ヒトでの免疫記憶細胞の数や機能増強法が明らかになれば、より有用なワクチンの開発にも資する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Morimoto Y, Nakayama T, et al., Amphyregulin-producing pathogenic memory T helper-2 cells instruct eosinophils to secrete Osteopontin and facilitate airway fibrosis. *Immunity* 49:134-150 (2018).
- Nakayama T, et al., Th2 Cells in Health and Disease. *Annu. Rev. Immunol.* 35:53-84 (2017).

【研究期間と研究経費】

令和元年度—令和 5 年度
155,400 千円

【ホームページ等】

<https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/meneki/>