

炎症性樹状細胞の感染防御と血球貪食症候群における役割の解明

黒滝大翼

熊本大学 国際先端医学研究機構 免疫ゲノム構造学研究室

【研究の背景】

樹状細胞は骨髄造血幹細胞に由来し、自然免疫および獲得免疫の誘導に必須の免疫細胞である¹⁾。感染や(感染等によって誘導される)血球貪食症候群では、定常状態とは異なる炎症性樹状細胞の産生が急激に増加することが知られている²⁾。これらの細胞は感染防御や炎症の調節において重要な役割を果たすと考えられているが、その分化経路や制御メカニズムには不明な点が多い。本研究では、炎症性樹状細胞の分化と機能に関わる詳細なメカニズムを明らかにすることを目的とする。

【目 的】

炎症性樹状細胞の分化および機能発現のメカニズムを解析し、それが感染症モデルにおける免疫応答にどのように寄与するかを明らかにする。特に、遺伝子発現制御やエピゲノム変化に焦点を当て、感染防御や血球貪食症候群における炎症性樹状細胞の役割を評価する。

【方 法】

様々な遺伝子改変マウスを用い、炎症性樹状細胞の分化および機能を感染症および炎症モデルで解析した。細胞集団の移植により分化経路を解析し、RNA-seq や ATAC-seq (Assay for Transposase-Accessible Chromatin Sequencing)、CUT&Tag (Cleavage Under Targets and Tagmentation)を用いて遺伝子発現とエピゲノム変化の関係を解析した。また、シングルセル RNA シーケンス(scRNA-seq)を用いて遺伝子発現プロファイルを詳細に検討し、Micro-C によるクロマチン高次構造解析を実施して、炎症性樹状細胞におけるクロマチン構造の再構成を調査した。さらに、クロマチン免疫沈降シーケンス(ChIP-seq)を用いて、炎症性樹状細胞の分化に関与する遺伝子発現制御領域を同定した。

【結 果】

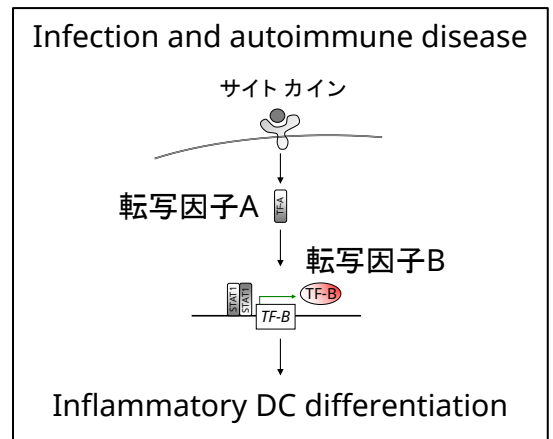
まず、炎症性樹状細胞の分化を誘導する刺激を解析した。リポ多糖(LPS)、CpG DNA、polyIC などの病原体由来成分やサイトカインを投与し、炎症誘導実験を行った結果、ある種の刺激に応じて特異的な炎症性樹状細胞亜集団が誘導されることが明らかになった。特に、特定の刺激がユニークな遺伝子発現プロファイルを持つ亜集団の分化を促進することを確認した。また、感染実験においてもこれらの炎症性樹状細胞の分化が著明に増加することが示された。

次に、炎症性樹状細胞がどのような前駆細胞に由来するかを解析した。樹状細胞前駆細胞を移植し、炎症環境下での分化動態を追跡した結果、ある特定の前駆細胞が炎症性樹状細胞に分化することが示された。この分化過程をさらに詳細に解析するため、RNA-seq、ATAC-seq、CUT&Tag、Micro-C データを統合して解析し、前駆細胞と炎症性樹状細胞の間での遺伝子発現とクロマチン構造の変化を調査した。その結果、炎症性樹状細胞特異的な遺伝子の多くは、前駆細胞の段階ですでに遺伝子発現制御領域が準備状態にあることが示唆された。この「プライムされた」クロマチン状態が、迅速な分化を可能にするメカニズムであると考えられる。

さらに、炎症性樹状細胞の遺伝子発現やクロマチン制御に関与する転写因子を特定するため、ATAC-seq データを用いて転写因子結合モチーフを解析した。その結果、転写因子 A と転写因子 B の結合モチーフが有意に検出された。この発見に基づき、転写因子 A および B を欠損させたマウスモデルを用いた実験では、炎症性樹状細胞の分化が抑制されることが確認された。さらに、転写因子 A の欠損により、転写因子 B の発現が著しく減少していたことから、転写因子 A が転写因子 B の発現を誘導する役割を持つことが示唆された。

次に、転写因子 A の ChIP-seq データを解析した結果、転写因子 A が転写因子 B の遺伝子発現制御領域に結合していることが明らかになった。転写因子 B の発現制御領域を欠損させた遺伝子改変マウスでは、定常状態における樹状細胞の分化には影響がなかったが、炎症誘導時には炎症性樹状細胞の分化が顕著に抑制された。この結果は、転写因子 A と転写因子 B の制御カスケードが、炎症性樹状細胞の分化に必須であることを示している(右図)。

さらに、この転写因子 B 発現制御領域を欠損したマウスにおいて、ある種の病原体感染実験を行ったところ、野生型マウスと比較して全てが早期に死亡することが判明した。この結果は、転写因子 B の制御を介した炎症性樹状細胞の分化が、感染防御において不可欠であることを強く示唆する。また、野生型および制御領域欠損マウスから樹状細胞を単離し、シングルセル RNA-seq 解析を行った結果、欠損マウスでは生体防御に関与する特定の遺伝子群の発現が著しく低下していることが明らかになった。これにより、転写因子 B 制御領域を介した分化プログラムが生体防御の中核を担っていることが確認された。



【考 察】

本研究では、炎症性樹状細胞を誘導する刺激、分化経路、分化に伴う遺伝子発現およびエピゲノム変化を明らかにした。また、炎症時に特異的に作動するシグナル経路と遺伝子発現制御メカニズムを特定し、定常状態の樹状細胞では見られないメカニズムであることを示した。これらの結果は、炎症性樹状細胞の分化と機能を理解する上で重要であり、免疫学的にも大きな意義を持つ。今後は、血球貪食症候群における炎症性樹状細胞の役割を解明することが課題となる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究により、炎症性樹状細胞の分化制御メカニズムおよびその感染防御における重要な役割が明らかになった。この知見は、炎症性樹状細胞が関与する感染症や炎症性疾患、特に血球貪食症候群のような免疫系の過剰応答を伴う病態の治療戦略の開発において大きな意義を持つ。また、炎症性樹状細胞の分化に関わる転写因子およびエピゲノム制御領域を標的とした新規治療法の可能性が示唆された。例えば、炎症性樹状細胞の分化を抑制する薬剤や、その機能を特異的に調節する分子標的薬の開発が期待される。さらに、炎症性疾患や感染症治療だけでなく、がん免疫療法や自己免疫疾患治療への応用も視野に入れることができる。特に、転写因子 A および B の経路を調節することで、炎症性免疫応答の過剰反応を抑えつつ、必要な免疫応答を維持する治療法の開発が現実味を帯びている。本研究の成果は、感染症および免疫疾患の診断・予後予測のバイオマーカー探索にも寄与する可能性がある。

【参考・引用文献】

1. Anderson DA 3rd, Dutertre CA, Ginhoux F, Murphy KM. Genetic models of human and mouse dendritic cell development and function. *Nat Rev Immunol.* 2021 Feb;21(2):101-115.
2. Ginhoux F, Williams M, Merad M. Expanding dendritic cell nomenclature in the single-cell era. *Nat Rev Immunol.* 2022 Feb;22(2):67-68. doi: 10.1038/s41577-022-00675-7.