

# 上皮細胞-リンパ球相互作用による肺恒常性維持の分子機構の解明

香山雅子

大阪大学 感染症総合研究拠点 生体応答学チーム

## 【研究の背景】

気道上皮細胞は、インフルエンザウイルスや新型コロナウイルス感染の最前線に位置する細胞である。体内と体外を隔てる物理的なバリアとして機能するだけでなく、ウイルス感染を感知し、免疫系による生体防御応答を誘導する重要な機能を担っている。ウイルスが感染した上皮細胞からは、炎症性サイトカインが産生され、これがマクロファージや好中球を引き寄せ、感染早期の生体防御反応が開始される。一方で、感染局所に誘導される強力な炎症環境は、気道組織(上皮バリア)の損傷を引き起こす。通常は炎症反応の収束に伴い、損傷した組織は修復されていくが、これが適切に行われない場合には重症化・慢性化が起き、致命的な状況に至ることもある。肺の上皮細胞には I 型、II 型と呼ばれる機能の異なる二つの細胞が存在する。肺泡 I 型(AT1)細胞はガス交換に特化した細胞なのに対し、肺泡 II 型(AT2)細胞はサーファクタントを分泌し、自己複製をしながら AT1 細胞にも分化できるという、肺における幹細胞としての重要な役割を果たしている。つまり、ウイルス感染後の組織修復には AT2 細胞の自己再生と AT1 細胞への分化が極めて重要であると考えられるが、これを担う AT2 細胞の内的・外的因子は十分理解されていない。

## 【目 的】

本研究ではウイルス感染によって起きた組織損傷を効率よく修復する分子メカニズムを解き明かすことを目的とし、AT2 細胞の増殖・生存、AT1 細胞への分化を誘導する因子の候補として、MHC クラス II 分子の発現制御因子である CD74 に焦点をあて、肺上皮細胞(AT2 細胞)の増殖、分化に果たす役割、免疫系細胞の活性化・分化における役割を解明する。

## 【方 法】

AT2 細胞の増殖・生存、AT1 細胞への分化における CD74 分子の役割を評価する実験系として、Influenza A virus によるマウス感染実験モデルを用いた。AT2 細胞特異的 CD74 分子欠損マウスを作成し、このマウスにインフルエンザウイルスを感染させ、誘導される肺組織損傷、損傷からの回復の動的变化を、体重変化および組織染色を指標に検討した。また CD74 分子の AT2 細胞の分化・増殖・生存における制御ポイントを明らかにするために、AT2 細胞の RNA-seq 解析を行った。さらに、野生型あるいは AT2 特異的 CD74 欠損マウスの肺から肺オルガノイドを作成し、MIF の添加で誘導される肺上皮細胞の増殖・分化を解析した。

## 【結 果】

インフルエンザ感染させたマウスの体重変化、および肺組織へのリンパ球の浸潤を指標にして、組織損傷における役割を比較した。その結果 AT2 細胞特異的 CD74 欠損マウスでは、コントロールの野生型と比較して体重変化に差があること、およびその差は週齢によっても違いがあることが判明した。さらに感染による肺組織損傷が亢進していることも明らかとなった。次に、肺泡オルガノイド系を用いて MIF-CD74 axis の作用を検討したところ、MIF の添加によって上皮細胞の増殖が抑制されることが明らかになった。遺伝子発現の変化を検討するためにシングルセル RNA 解析を行ない、遺伝子発現を基にしたクラス

タリングやUMAPを用いた次元圧縮などにより、肺上皮細胞における遺伝子発現の変化、および肺組織に局在するリンパ球のサブセットが異なることが明らかとなった。さらに、*in vitro* の肺泡オルガノイド培養系にて、肺泡上皮細胞の増殖がMIFの添加によって変化することも明らかとなった。

## 【考 察】

マウス感染実験および *in vitro* オルガノイドを用いた実験から、インフルエンザウイルス感染で活性化リンパ球から産生されるMIFが、CD74分子を介して肺上皮細胞の増殖・分化を制御する可能性が示唆された。CD74分子は肺組織損傷を抑制するあるいは修復を促進することに関与し、組織恒常性を維持する重要分子であると考えられる。今後は、シングルセルRNAシーケンスの解析を進め、MIF-CD74 axisの重要標的と考えられた分子に関してはCRISPR-Cas9システムなどの手法を用いて、分子メカニズムの解明を行う予定である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

インフルエンザウイルスや新型コロナウイルスなどの感染症においては、肺炎症の重症化・慢性化を防ぐことが重要である。このようなウイルス感染でAT2細胞に発現するCD74分子による肺組織恒常性維持の分子機構を解明することを目的として行われる本研究は、肺上皮細胞を標的とした感染症新規治療薬の開発につながる事が十分に期待できる。