

Science Translational Medicine

2025 Issue

Japanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2024

トランスレーショナルメディスンに載った
日本人研究者



COSMO BIO CO., LTD.
Inspiration for Life Science

Science
Translational
Medicine
ATAAS

このJapanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2024では、2024年の1年間にScience Translational Medicineに論文が掲載された日本人研究者・グループを紹介しています。誌面の都合上、または著者本人のご意向により、すべての日本人著者を紹介しているわけではありませんが、その旨ご了承ください。

所属名、共著者名、本文から図表の選定まで、すべて著者の皆様からご提供いただいたものです。特に、掲載論文については、日本語で分かりやすくご解説いただいておりますので、Science Translational Medicineに掲載された図表とは異なるものを使用している場合があります。また、記載の所属先やメールアドレス、URLなど一切の情報は、2025年1月時点のものになります。

内容については細心の注意を払っていますが、情報の正確性、専門性について発行者はいかなる責任を負うものではありません。正確な情報は、必ず原文にてご確認ください。

発行元

American Association for the Advancement of Science (AAAS)
1200 New York Avenue, NW
Washington, DC 20005
USA



協賛

コスモ・バイオ株式会社
〒135-0016 東京都江東区東陽 2-2-20 東陽駅前ビル
TEL: 03-5632-9610 FAX: 03-5632-9619
<https://www.cosmobio.co.jp>



企画・翻訳・編集

株式会社アスカコーポレーション/Science Japan Office
〒541-0046 大阪市中央区平野町 1-8-13 平野町八千代ビル
TEL: 06-6202-6272 FAX: 06-6202-6271
<http://www.asca-co.com>



表紙デザイン

株式会社 大伸社コミュニケーションデザイン
〒150-0001 東京都渋谷区神宮前 2-4-11 Daiwa 神宮前ビル 1F・2F
TEL: 03-6863-3500 FAX: 03-6682-4375
<https://www.daishinsha-cd.jp/>



発行日

2025年3月

Science Translational Medicine

Japanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2024

トランスレーショナルメディシンに載った日本人研究者

ご挨拶

Science Translational Medicineは、患者の生活を改善するという目標に向けた進歩に関する研究を報告するピアレビュー誌であり、2009年、米国科学振興協会(AAAS)の公式刊行物、週刊のオンラインジャーナルとして創刊されました。

Science Translational Medicineの目標は、医学に関連するすべての確立された分野および新興分野における生物医学、トランスレーショナル、および臨床研究者からの最新の研究の進歩を伝える場所を提供し、人間の健康を促進することです。

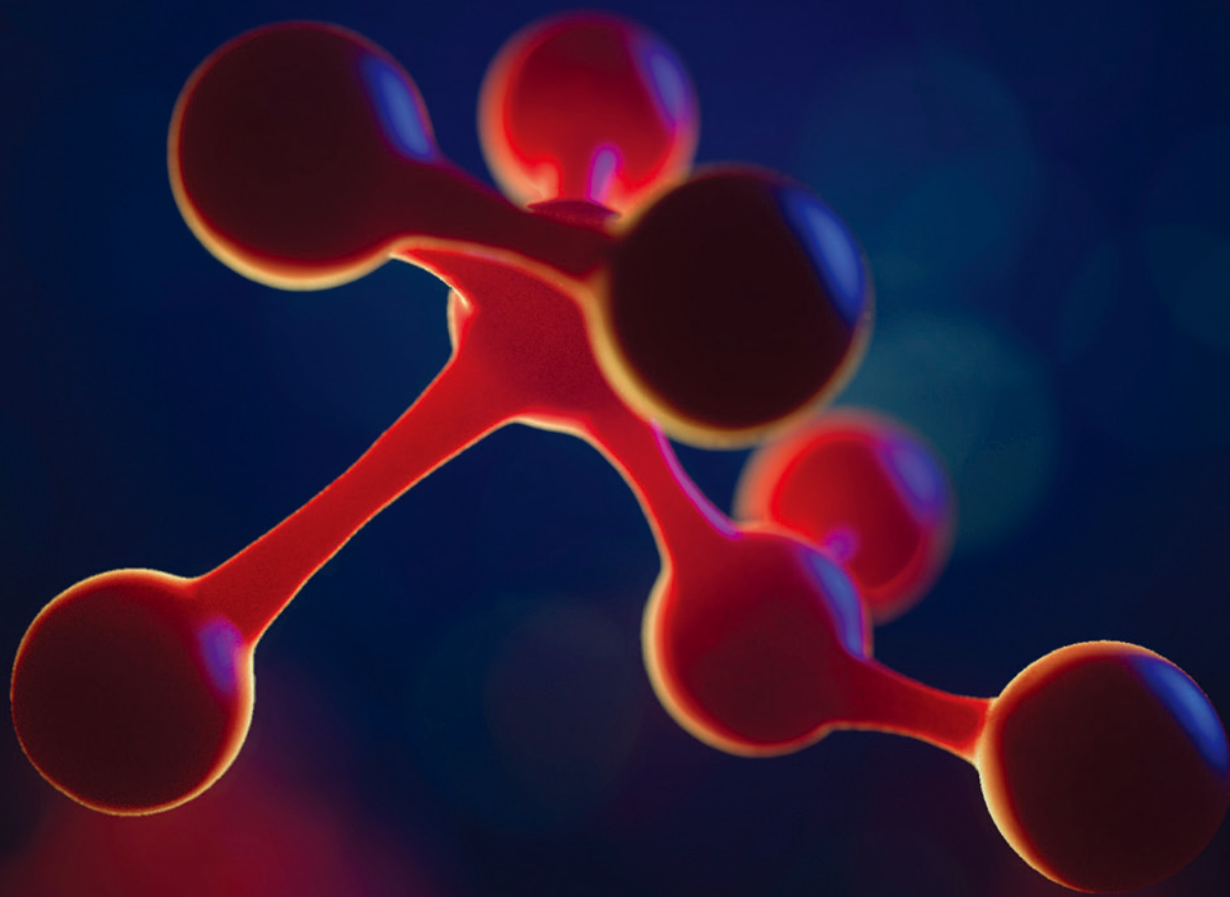
扱う領域は、心血管疾患、免疫学/ワクチン、代謝/糖尿病/肥満、神経科学/神経学/精神医学、がん、感染症、政策、行動、生物工学、化学ゲノミクス/創薬、イメージング、応用物理学、医療ナノテクノロジー、薬物送達、バイオマーカー、遺伝子治療/再生医療、毒物学および薬物動態学、データマイニング、細胞培養、動物およびヒト研究、医療情報学などにわたります。

この冊子には、2024年にScience Translational Medicineで発表された10件の研究を紹介させていただきました。日本語によるアブストラクトに加えて、各論文の著者の方々より寄稿いただいた研究の論点をわかりやすく記した解説文を掲載しています。

本誌は大学等研究機関図書館のほか、国内のスーパーサイエンスハイスクールに配布されています。未来の日本の科学界を担う学生・生徒の教育にも活用していただくことを目的としています。また、投稿規定も紹介していますのでScience Translational Medicineへの積極的な投稿をお待ちしています。本誌が、日本と世界の臨床研究につながるトランスレーション研究の進化に貢献できれば幸いです。

最後に、本誌の制作にあたり、ご多忙の中、ご協力いただきました日本人研究者の皆様にご心より御礼申し上げます。そして、多大なるご支援を賜りましたコスモ・バイオ株式会社様に深く感謝申し上げます。

2025年3月
編集チーム一同



Publish your research in the *Science* family of journals

The *Science* family of journals (*Science*, *Science Advances*, *Science Immunology*, *Science Robotics*, *Science Signaling*, and *Science Translational Medicine*) are among the most highly-regarded journals in the world for quality and selectivity. Our peer-reviewed journals are committed to publishing cutting-edge research, incisive scientific commentary, and insights on what's important to the scientific world at the highest standards.

Submit your research today!

Learn more at **[Science.org/journals](https://science.org/journals)**

Science
JOURNALS 

Japanese Scientists in *Science Translational Medicine* 2024

トランスレーショナルメディスンに載った日本人研究者

5月8日号 RESEARCH ARTICLE	鉄は2型自然リンパ球 (ILC2) の代謝および機能を調節することにより 気道過敏性の増悪を制御する..... 6
	Iron controls the development of airway hyperreactivity by regulating ILC2 metabolism and effector function
	Postdoctoral Research Associate, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Keck School of Medicine, University of Southern California 阪野 佳弘
	Postdoctoral Research Associate, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Keck School of Medicine, University of Southern California 阪野 恵
	Assistant Professor of Research, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Keck School of Medicine, University of Southern California Benjamin P. Hurrell
	Professor, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Keck School of Medicine, University of Southern California Omid Akbari
5月22日号 RESEARCH ARTICLE	1型糖尿病における血中DNAメチル化、遺伝子バリエント、 血中循環タンパク質、マイクロRNA、腎不全の統合解析 8
	Integrated analysis of blood DNA methylation, genetic variants, circulating proteins, microRNAs, and kidney failure in type 1 diabetes
	Research Associate, Section on Genetics and Epidemiology, Research Division, Joslin Diabetes Center
	Instructor, Department of Medicine, Harvard Medical School 佐竹 栄一郎
7月24日号 RESEARCH ARTICLE	ヒトiPS細胞由来の肝臓オルガノイド移植により 免疫調節作用を介して肝線維化が抑制される 10
	Human iPSC-liver organoid transplantation reduces fibrosis through immunomodulation
	横浜市立大学 大学院医学研究科 臓器再生医学 助教
	東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 再生医学分野 客員研究員 田所 友美
	横浜市立大学 大学院医学研究科 臓器再生医学 客員教授
	東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 再生医学分野 教授 谷口 英樹
8月21日号 RESEARCH ARTICLE	C型ナトリウム利尿ペプチド改変体は 腫瘍血管構造を正常化し、抗腫瘍免疫を増強する 12
	Modified C-type natriuretic peptide normalizes tumor vasculature, reinvigorates antitumor immunity, and improves solid tumor therapies
	九州大学 大学院農学研究院 生命機能科学部門
	食料化学工学講座 食糧化学分野 助教 熊添 基文
	九州大学 大学院農学研究院 生命機能科学部門
	食料化学工学講座 食糧化学分野 准教授 藤村 由紀
	九州大学 大学院農学研究院 生命機能科学部門
	食料化学工学講座 食糧化学分野 主幹教授 立花 宏文

8月21日号
RESEARCH ARTICLE

オミクロン株抗原への繰り返し曝露によって

SARS-CoV-2特異的メモリー B細胞が最新のウイルス変異株に向かって進化する 14

Repeated Omicron exposures redirect SARS-CoV-2-specific memory B cell evolution toward the latest variants

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 主任研究官

東京品川病院 副院長/治験開発・研究センター長

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター センター長

上滝 隆太郎

新海 正晴

高橋 宜聖

8月28日号
RESEARCH ARTICLE

自己免疫転写回路は制御性FOXP3⁺ T細胞の機能障害を誘導する 16

An autoimmune transcriptional circuit drives FOXP3⁺ regulatory T cell dysfunction

Assistant Professor, Department of Neurology, Yale School of Medicine

住田 智一

10月9日号
RESEARCH ARTICLE

雄マウスにおける睡眠感受性ドーパミン受容体の発現は

幼若期(臨界期)の逆境経験後の注意欠陥に関与している 18

Sleep-sensitive dopamine receptor expression in male mice underlies attention deficits after a critical period of early adversity

東京大学国際高等研究所 ニューロインテリジェンス国際研究機構(WPI-IRCIN) 特任講師 牧野 祐一

Professor, Department of Molecular and Cellular Biology, Harvard University

東京大学国際高等研究所 ニューロインテリジェンス国際研究機構(WPI-IRCIN) 機構長 主任研究者 特任教授

Professor, F.M. Kirby Neurobiology Center, Boston Children's Hospital

ヘンシュ 貴雄

10月23日号
RESEARCH ARTICLE

造血細胞移植から数十年後のドナー・レシピエントペアにおける

クローン動態のデュプレックスシーケンシングを用いた特性評価 20

Characterization of clonal dynamics using duplex sequencing in donor-recipient pairs decades after hematopoietic cell transplantation

Associate Professor, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Center

Associate Professor, Division of Hematology & Oncology,

Department of Medicine, University of Washington School of Medicine

大島 真紀

Professor, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Center

Professor, Division of Hematology & Oncology,

Department of Medicine, University of Washington School of Medicine

Milton B. Rubin Family Endowed Chair, Fred Hutchinson Cancer Center

Rainer Storb

掌蹠型メラノーマ浸潤リンパ球のシングルセル免疫プロファイリングにより

腫瘍微小環境における免疫抑制の仕組みが明らかに…………… 22

Single-cell profiling of acral melanoma infiltrating lymphocytes reveals a suppressive tumor microenvironment

札幌医科大学 医学部 皮膚科学講座 診療医

(現 Postdoctoral Fellow, Department of Immunology,

The University of Texas MD Anderson Cancer Center)

箕輪 智幸

札幌医科大学 医学部附属免疫学研究所 分子医学部門 特任助教

札幌医科大学 医学部 病理学第一講座 特任助教

村田 憲治

札幌医科大学 医学部 病理学第一講座 准教授

廣橋 良彦

札幌医科大学 医学部 病理学第一講座 教授

鳥越 俊彦

多様なT細胞受容体 α 鎖を有するナチュラルキラー T細胞が

心停止蘇生後早期の炎症および神経学的転帰を制御する…………… 24

Diverse NKT cells regulate early inflammation and neurological outcomes after cardiac arrest and resuscitation

Post Doctoral Fellow, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,

Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

(現 慶應義塾大学医学部 救急医学教室 助教)

多村 知剛

Assistant Professor, Harvard Medical School

Associate Physician, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,

Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital

Edy Y. Kim



鉄は2型自然リンパ球(ILC2)の代謝および機能を調節することにより気道過敏性の増悪を制御する

Iron controls the development of airway hyperreactivity by regulating ILC2 metabolism and effector function



左から阪野 佳弘、阪野 恵、Benjamin P. Hurrell、Omid Akbari

阪野 佳弘 Yoshihiro Sakano

Postdoctoral Research Associate,
Department of Molecular Microbiology and Immunology,
Keck School of Medicine, University of Southern California

阪野 恵 Kei Sakano

Postdoctoral Research Associate,
Department of Molecular Microbiology and Immunology,
Keck School of Medicine, University of Southern California

Benjamin P. Hurrell

Assistant Professor of Research,
Department of Molecular Microbiology and Immunology,
Keck School of Medicine, University of Southern California

Omid Akbari

Professor,
Department of Molecular Microbiology and Immunology,
Keck School of Medicine, University of Southern California

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact

阪野 佳弘 E-mail: ysakano@usc.edu/ysakano26@gmail.com
阪野 恵 E-mail: ksakano@usc.edu
Benjamin P. Hurrell E-mail: hurrell@usc.edu
Omid Akbari E-mail: akbari@usc.edu
所在地: 1450 Biggy St, NRT 5505, Los Angeles, CA 90033, USA
U R L: <http://uscmi.com/omidakbarilab/>

Abstract

グループ2自然リンパ球(ILC2)は、アレルゲンにตอบสนองして肺に2型炎症を急速に誘導する。この研究では、重要な微量元素である鉄のILC2機能と喘息の病因に対する役割に焦点を当てた。われわれは、肺ILC2が活性化の際に、トランスフェリン受容体1(TfR1)の発現が急速に亢進し機能することを明らかにした。また、トランスフェリンの取り込みを阻害すると、ILC2の増殖と活性化が低下した。鉄欠乏はILC2内の代謝をリプログラミングし、HIF-1 α に駆動される解糖系の亢進と酸化的ミトコンドリア活性の阻害を誘導した。さらにin vivoで、鉄キレートまたは血中鉄の低下により、ILC2誘導性アレルギー性喘息の実験マウスモデルにおける気道過敏性が低下することが観察された。ヒトの血中ILC2においても、活性化時の急速なTfR1の誘導と、鉄の取り込み阻害または鉄キレートによるILC2エフェクター機能の低下が認められた。また、喘息患者において血中ILC2のTfR1発現と呼吸機能との間に負の関係が認められた。以上の結果より、われわれの研究は、鉄がILC2の重要な調節因子として機能すると結論づけた。



Akbari Labでの経験を活かした次の目標へ

私は、佐賀大学医学部を卒業後、佐賀県医療センター好生館で2年間の初期研修を行いました。その後、大阪警察病院外科で3年間の後期研修を修了しました。大阪大学大学院消化器外科に入学し、基礎研究を開始しました。大学院では肝胆膵移植グループに所属し、臨床腫瘍免疫学教室の和田尚先生のもとで、肝癌における腫瘍血管内皮細胞とCD8に着目した腫瘍免疫について研究し学位を取得しました。大学院で腫瘍免疫に魅了され、既存の免疫学的アプローチだけでなく、その他の免疫学の知見から新たな治療法を開拓できないかと考えました。そして現在は、Akbariラボにポスドクとして所属し、ILC2に着目した研究を行っています。ILC2はアレルギーや自己免疫性疾患だけでなく、近年多くの消化器癌でも関連が報告されています。

今後はAkbariラボで得た知識と経験を活かし、日本でがん免疫の発展に貢献し、多くのがん患者を助けることができるよう研究を続けていきたいと思っています。ご興味がある方はぜひご連絡ください。(阪野佳弘)

ILC2 への鉄キレート療法は喘息の新たな治療戦略となりうる

鉄は人体に不可欠な微量元素です。近年、全身の鉄ホメオスタシスに関与するメカニズムの解明が進むにつれ、組織や免疫細胞における鉄の役割に注目が集まっています。鉄欠乏がT細胞応答の様々な側面を損なうことから、鉄は細胞機能の重要な調節因子として認識されています。しかしながら、喘息の発症や増悪に関与する2型自然リンパ球(ILC2)が肺において鉄をどのように利用しているかは、これまで明らかになっていません。そこで私たちは、鉄とILC2機能の相互関係をより深く理解することが喘息治療の新たなアプローチを開発するための科学的根拠となると考え、本研究を開始しました。

私たちの研究成果は、アレルゲン曝露に応答して肺に炎症を急速に誘導するILC2の機能において、鉄が極めて重要な役割を果たしていることを示しています。具体的には、トランスフェリン受容体1(TfR1)が肺におけるILC2の活性化時に急速に発現上昇機能する一方、トランスフェリンの取り込みを阻害するとILC2の増殖と活性化が抑制されることを明らかにしました。さらに、細胞内の鉄利用を制限すると、生体内のILC2誘導性アレルギー性喘息モデルにおいて気道過敏性の増悪が抑制されることから、鉄欠乏がILC2の代謝をリプログラミングすることを示しました。加えて、血中ILC2におけるTfR1発現レベルと患者さんのアレルギー性喘息の重症度との間に負の相関関係があることも見出しました。これらの研究結果を総合すると、ILC2上のTfR1発現と鉄が喘息の重症度に直接関連している可能性が示唆され、細胞内の鉄がILC2機能と2型気道炎症の程度を調節する重要な因子であることが明らかになりました。本研究の発見は、鉄代謝を標的とした新しい喘息治療法の開発につながり、特にILC2の機能を制御することで、従来の治療法では十分な効果が得られない患者さんに対する新たな選択肢となる可能性があります。

今後はこの知見をさらに発展させ、鉄代謝を標的とした治療法の開発やILC2の機能制御による新たな喘息治療戦略の確立を目指し、新たな治療アプローチの可能性を探りたいと考えています。本研究結果が、喘息をはじめとするアレルギー・免疫疾患に苦しむ多くの患者さんの治療に貢献できることを心より願っております。

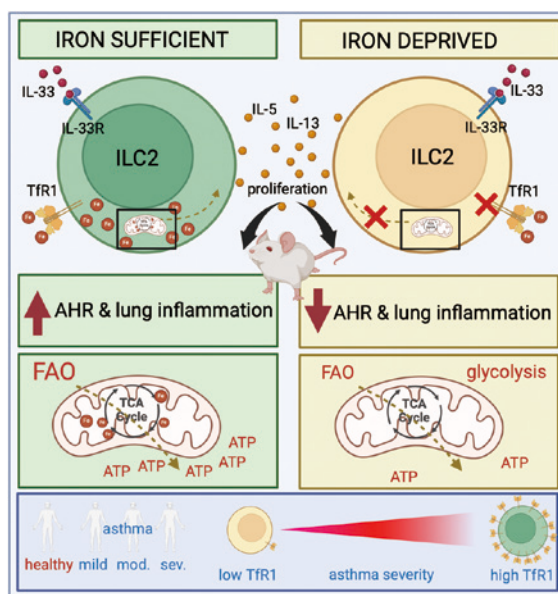


図1：鉄がILC2に与える影響

鉄が体内に十分量存在している場合には、鉄はトランスフェリンレセプター1(TfR1)を通じて細胞内に取り込まれる。そして、細胞内のミトコンドリアで行われているエネルギー産生のうち、特にTCAサイクルを活性化させることでサイトカイン分泌や細胞増殖を促進する。一方で、鉄が体内で不足している場合には鉄が細胞内で利用できず、ミトコンドリアによるエネルギー産生が抑制されるため、ILC2の活性が抑制される。さらに、喘息患者においては喘息の重症度に応じてILC2におけるTfR1の発現が増加していることが分かった。

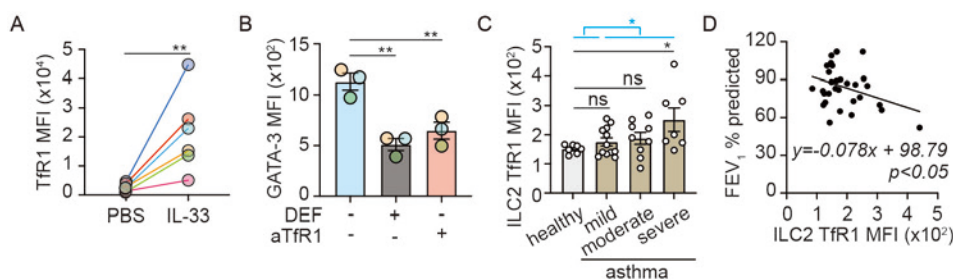


図2：鉄とTfR1はヒトILC2の機能を制御し、アレルギー性喘息の重症度に関連する

- (A) IL-33によって活性化されたヒトILC2はトランスフェリンレセプター1(TfR1)を高発現する。
- (B) 活性化ヒトILC2に鉄キレート剤(DEF)または抗TfR1抗体を使用すると、GATA-3(ILC2活性化マーカー)の発現が低下した。
- (C) 末梢血ILC2におけるTfR1の発現量は、健康者と比較して重症喘息患者で増加していた。
- (D) ILC2におけるTfR1の発現量が増加するにつれて、肺機能(FEV₁%)は低下していた。



1型糖尿病における血中DNAメチル化、 遺伝子バリエント、血中循環タンパク質、 マイクロRNA、腎不全の統合解析

Integrated analysis of blood DNA methylation, genetic variants, circulating proteins, microRNAs, and kidney failure in type 1 diabetes



佐竹 栄一郎 Eiichiro Satake

Research Associate, Section on Genetics and Epidemiology, Research Division, Joslin Diabetes Center
Instructor, Department of Medicine, Harvard Medical School

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact

E-mail : Eiichiro.Satake@joslin.harvard.edu
所在地 : One Joslin Place, Boston MA 02215, USA
U R L : <https://connects.catalyst.harvard.edu/Profiles/display/Person/120382>

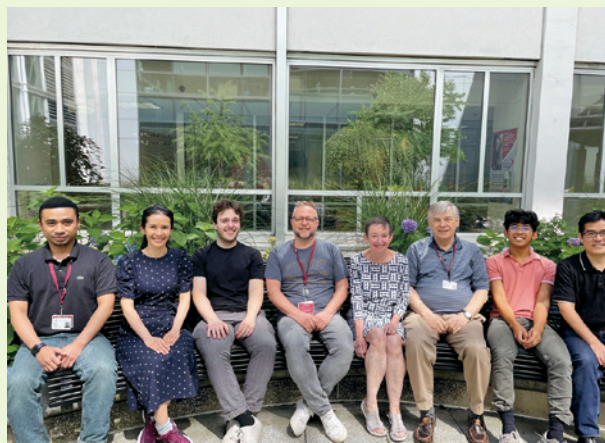
Abstract

白血球およびその他の細胞/組織におけるDNAメチル化(DNAmet)の変異は、進行性糖尿病関連腎臓病(DKD)の病因に関与している。しかしながら、血球におけるDNAmetの変化とその後腎不全(KF)に進行するリスクとを結び付ける具体的なメカニズムや、個別化医療における血球DNAmetの測定の有用性は明らかではない。今回われわれは、Illumina EPICアレイを用いて、1型糖尿病(T1D)とDKDを有する患者(277例)由来の血球DNAmetを測定した。7~20年の追跡期間中、コホートの51%がKFを発症した。エピゲノムワイド解析により、主要な臨床危険因子とは独立に、KFのリスクと関連する17個のCpG(5'-シトシン-リン酸-グアニン-3'遺伝子座)でDNAmetが同定された。これらのKF関連CpGのDNAmetは、中央値で4.7年間安定していた。さらに、7つのKF関連CpGにおけるDNAmet変異は、7つのゲノム領域における複数の遺伝的変異と強く関連しており、DNAmetに対する強い遺伝的影響が示唆された。KF関連CpGにおけるDNAmet変異がKFのリスクに及ぼす影響は、以前われわれが報告した複数のKF関連循環タンパク質およびマイクロRNAによって部分的に媒介されていた。将来的なKFリスクの予測モデル解析では、選択した8つのKF関連CpG部位の血球DNAmetを臨床モデルに加えることで、有意な改善を認めた(c統計量: 0.93 vs 0.85 [臨床モデル]、 $P=6.62 \times 10^{-14}$)。結論として、われわれのマルチオミクス研究により、血球DNAmetの変異を介したKF進展の新たなメカニズムが示され、特定のCpGにおけるDNAmetがT1DにおけるKFのリスク予測に役立つ可能性が示唆された。

「Cure Diabetes and its Complications」

2021年と2022年に引き続き、再度われわれの仕事がSTMにPublishされ、本企画に参加できることを大変うれしく思います。

ハーバード大学附属ジョスリン糖尿病センターは、米国マサチューセッツ州のボストンに位置する世界有数の糖尿病研究施設です。私が所属するKrolewskiラボ(Genetics and Epidemiology)では、主にJoslin Kidney Studyで収集された膨大な数の臨床検体(血液、尿)をもとに、糖尿病の合併症に関わるバイオマーカーおよび予後因子の探索を行っています。日本で小児内分泌科医であった私は、糖尿病の合併症に興味を持ち、2013年からラボに参加して現在に至ります。苦勞することも多いですが、素晴らしいポストと優秀な仲間たち、そして妻と5人の子もたちに支えられながら、おそらく人生で最も楽しく、充実した時間を過ごしています。まだまだ未熟な研究者ではありますが、当センターの目的である「Cure Diabetes and its Complications」を目指して、これからも挑戦を続けてまいります。



血球DNAメチル化を中心とした腎不全進行に関する統合解析

2022年の米国腎臓データシステム(USRDS)の統計によると、米国では年間13万人以上が新たに末期腎不全(KF)を発症しており、主要な原因は糖尿病です。糖尿病の診断や治療法は近年大きく進歩していますが、新規透析患者数は依然として多く、糖尿病関連腎臓病の新たな治療法や予後を予測するバイオマーカーの開発が求められています。ハーバード大学附属ジョスリン糖尿病センターのKrolewski教授は、約3,500名の糖尿病患者(1型2,000名、2型1,500名)を対象にJoslin Kidney Study(JKS)を実施し、長期間にわたり糖尿病関連腎臓病のバイオマーカーや予後因子を探索しています。

本研究では、1型糖尿病患者を対象に7~15年の経過観察を行い、腎機能の低下とKFの進行を評価しました。また、参加者の保存血液から血球のエピゲノムワイド解析を行い、KF発症に関連する17個のCpGサイトを特定しました。これらのうち、7つは複数の遺伝的変異と関連しており、DNAメチル化に強い遺伝的影響があることが示されました。さらに、これらのCpGにおけるDNAメチル化変異は、KFのリスクに影響を及ぼし、以前に報告された複数の関連タンパク質およびマイクロRNAによって部分的に媒介されていることがわかりました。さらにKFリスク予測モデルにこれらのCpGサイトを加えることで、臨床モデルの有意な改善がみられました。本マルチオミクス研究は、血球DNAメチル化の変異がKF進行に影響するという新たなメカニズムを示し、特定のCpGのDNAメチル化が1型糖尿病におけるKFリスク予測に有用である可能性を示唆しています。

本研究で特定されたバイオマーカーは、糖尿病関連腎臓病の診断、治療、予後評価における重要な役割を担うことが期待されます。具体的には、これらのバイオマーカーを活用することで、リスクが高い患者を早期に判別し、個別化医療の充実に貢献できると考えています。また、本研究から得られた知見が将来的に糖尿病患者の腎不全進行を遅らせる、または予防する新たな治療法の開発へとつながる可能性があります。次の段階としては、糖尿病関連腎臓病の進行メカニズムの詳細な解明を目指し、ヒト腎臓組織を用いたシングルセルRNAシーケンスや、ノンコーディングRNAの解析を進めます。さらに、われわれがこれまで実施してきたプロテオミクスとマイクロRNAの広範な解析から得られたデータを統合し、より個別化された治療戦略の策定に努めます。これらの研究活動を通じて、新規バイオマーカーの実用化に向けた確かな基盤を構築することを目指しています。

Adjusting for covariates

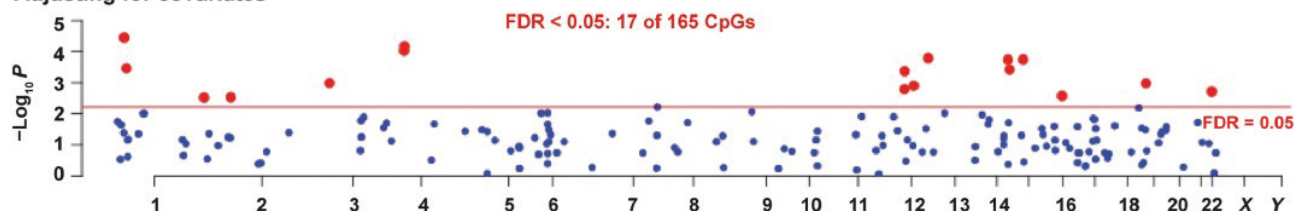


図1：末期腎不全(KF)のリスクと関連する17個のCpGサイトを示すマンハッタンプロット

エピゲノム単変量コックスモデルで見出された165カ所のKF関連CpGサイト($P < 5 \times 10^{-5}$)をさらに臨床パラメーターで補正した結果、17カ所のKF関連CpGサイトが同定された。

KF-associated CpGs

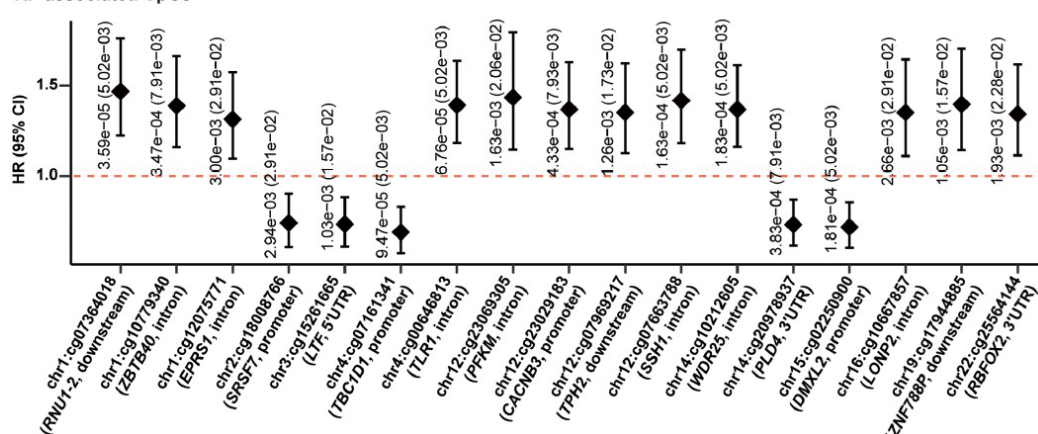


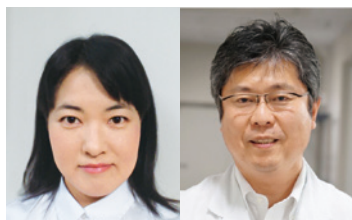
図2：KF関連CpGのメチル化と腎不全リスクのハザード比

各CpG(染色体とCpG ID、その近傍の遺伝子および遺伝子領域を括弧内に表示)について、DNAメチル化が1標準偏差(SD)変化するごとのハザード比(HR)と95%信頼区間(CI)を示す。



ヒトiPS細胞由来の肝臓オルガノイド移植により 免疫調節作用を介して肝線維化が抑制される

Human iPSC–liver organoid transplantation reduces fibrosis through immunomodulation



田所 友美 Tomomi Tadokoro

横浜市立大学 大学院医学研究科 臓器再生医学 助教
東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 再生医学分野 客員研究員

谷口 英樹 Hideki Taniguchi

横浜市立大学 大学院医学研究科 臓器再生医学 客員教授
東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 再生医学分野 教授

左から田所 友美、谷口 英樹

すべての論文著者についての情報は、右上 URL / QR コードから原文でご確認ください。

Contact

田所 友美 E-mail: tadokoro@yokohama-cu.ac.jp
所在地: 236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9
谷口 英樹 E-mail: rtanigu@ims.u-tokyo.ac.jp
所在地: 108-8639 東京都港区白金台4-6-1
U R L: <http://re-medicine.stemcell-imsut.org/>

Abstract

移植のためのドナー臓器不足は世界的に深刻な状況であり、代替治療法の需要は高い。例えば、オルガノイド創出技術によってヒト人工多能性幹細胞 (hiPSC) からヒト胎児様細胞および組織を無限に創出し、治療に利用できる可能性がある。われわれは以前に、発生初期肝臓様のヒトiPSC由来肝芽が移植先において血管新生により血流にアクセスすることで、垂急性肝不全マウスの生存率が改善することを報告した。本研究では初めに、発生中期の肝臓が肝線維症モデルの肝臓表面に移植されると新たな肝臓を作製し、それによって肝機能を回復させることを示した。造血組織である胎児肝臓は、成人肝臓と比較して、マクロファージ遊走因子および抗線維化M2マクロファージ極性化因子を高度に発現しており、CD163⁺ M2マクロファージ極性化により線維化を減少させる可能性を持つことが明らかになった。次に、ヒトiPSC肝芽を融合させて静的な細胞間相互作用を誘導し、妊娠中期の胎児肝臓様のhiPSC-LOを作製した。その結果、移植後のhiPSC-LOには、肝細胞、血管系、胆管などの複雑な構造が含まれていることが明らかになった。また、オルガノイド融合により、ラット肝線維症モデルへの移植に適した大型のヒト組織を作製した。ヒトiPSC肝臓オルガノイドは、ヒトiPSC肝芽と比較して優れた肝機能を示し、移植後に肝機能を改善した。さらに、ヒトiPSC肝臓オルガノイドの薬剤惹起性肝線維化モデルへの移植は、免疫調節作用、特にCD163⁺ 貪食M2マクロファージ極性を介して、肝硬変の悪化に密接に関わる肝線維化を改善した。以上の結果から、ヒトiPSC肝臓オルガノイド移植は肝線維症に対する有望な治療法であることが示唆された。

東京大学医科学研究所
再生医学分野
<http://re-medicine.stemcell-imsut.org/>



↑ 横浜市立大学 / 東京大学 / JAXA チームの
宇宙実験試料打ち上げ (米国フロリダ州)

ヒト臓器創出を目指して

東京大学医科学研究所の谷口英樹先生は、ヒトiPS細胞から3次元肝臓オルガノイドを開発し、臨床応用を目指しています。私は米国留学中にBrigid Hogan先生の下で気道上皮オルガノイドを用いた臓器再生研究を行った後、2015年に横浜市立大学の谷口研究室(当時)に加わり、ヒト臓器創出を目指して3次元肝臓オルガノイドの大型化に取り組んでまいりました。その過程で、臓器の3次元化に有利と考えられる宇宙実験の実施に深く関わったことは非常に貴重な人生経験として心に残っております。本研究において、進化したヒトiPS細胞由来肝臓オルガノイドが持つ免疫制御機能を明らかにし、肝硬変治療効果を示せたことは大きな喜びです。その反響の大きさに、再生医療が社会から大きな期待を寄せられていることを実感いたしました。この成果を臨床応用に進めることは将来に向けた重要な方向性の1つですが、ヒト臓器創出に向けた夢を実現する旅はこれからも続きます。夢のようなことであっても、頭でイメージできれば一つ一つ課題をクリアした先に実現化できると考えます。ぜひ、共同研究などお声掛けください。(田所)

発生期肝臓の免疫調節機構を利用したiPSCによる肝硬変治療法

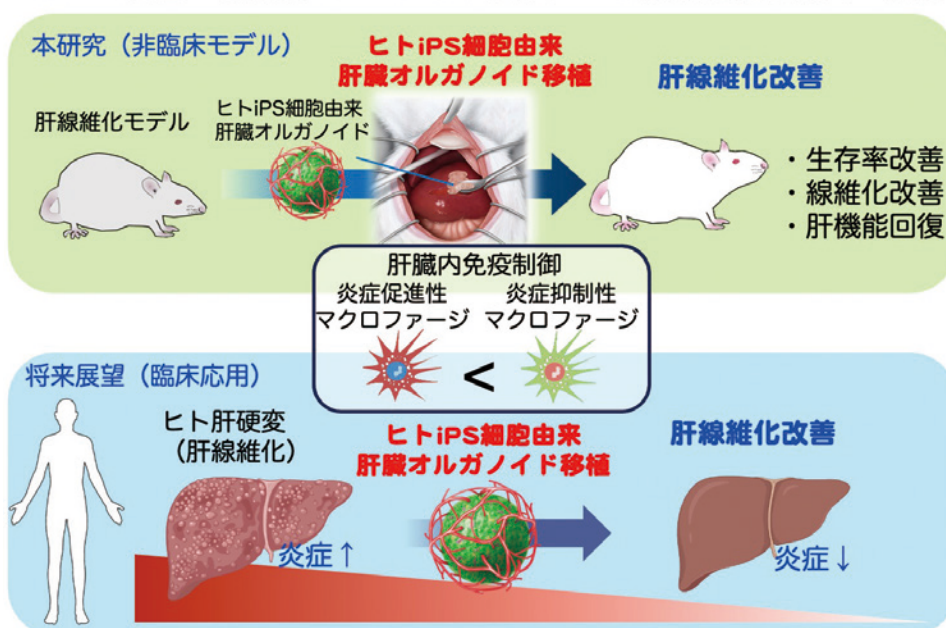
われわれの以前の研究では、ヒトiPS細胞から肝前駆細胞、血管内皮細胞、間葉系細胞を分化誘導し、初期肝臓である肝芽の創出技術を開発しました。ヒトiPS細胞由来肝芽は移植後にヒト血管を形成し、ホストの血管と吻合してヒトiPSC肝芽内に血流をもたらすことで機能を発揮し、亜急性肝不全モデルマウスの生存率が有意に改善しました(Takebe *et al.*, Nature, 2013; Takebe *et al.*, Cell Rep, 2017)。このシーズを、世界中で患者数が多く、現在も増加傾向にある肝硬変治療へと発展できないか考えたのがきっかけです。

1つ目の重要なポイントは、発生期肝臓が持つ免疫調節効果によって、肝硬変の症状である肝線維化の改善が認められたことです。今までに、肝線維化への免疫細胞、特にマクロファージの関与が示唆されてきました。本研究は、造血組織として働くラット発生期肝臓が肝線維化の改善に有効であることを示し、これに近似したヒトiPS細胞由来肝臓オルガノイドを作製することで、炎症抑制性マクロファージへの極性化を促進する機能があることを示しました。さらに、このオルガノイドを移植することによって、肝線維化が改善されることを示しました。

2つ目の重要なポイントは、ヒトiPS肝芽を融合することによる肝臓オルガノイド作製法の開発に成功したことです。これにより、様々な移植法に対応可能な大型ヒトiPS由来組織創出が実現され、本研究において肝表面移植により肝線維化治療効果の検証が可能となりました。本技術は、ヒトへの臨床応用にも適用可能です。

以上のように、本研究においては発生を遡ったヒトiPS細胞を用いることによって、発生期肝臓の免疫調節機能を再現したヒトiPS肝組織を創出し、肝硬変治療に対する有用性を示しました。今後は、本研究を基盤として、全世界で患者数が急増している代謝異常関連脂肪肝炎(Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis : MASH)を背景とした肝硬変を対象として、脂質代謝制御を主な治療ターゲットとする従来の薬剤と異なるアプローチにより、実用化を目指してまいります。

ヒトiPS細胞由来肝臓オルガノイド移植による肝線維化治療法の開発



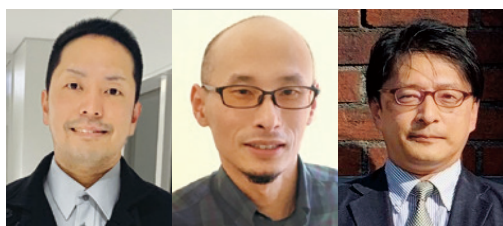
図：ヒトiPS細胞由来肝臓オルガノイド移植による新たな肝線維化治療法の開発

ヒトiPS細胞由来肝臓オルガノイドを肝線維化モデル動物の肝臓表面に移植した後に、肝臓内マクロファージが炎症抑制性へと制御されることで、肝線維化改善が認められた。将来のヒトへの臨床応用が期待される。



C型ナトリウム利尿ペプチド改変体は 腫瘍血管構造を正常化し、抗腫瘍免疫を増強する

Modified C-type natriuretic peptide normalizes tumor vasculature,
reinvigorates antitumor immunity, and improves solid tumor therapies



左から熊添 基文、藤村 由紀、立花 宏文

熊添 基文 Motofumi Kumazoe

九州大学 大学院農学研究院 生命機能科学部門
食料化学工学講座 食糧化学分野 助教

藤村 由紀 Yoshinori Fujimura

九州大学 大学院農学研究院 生命機能科学部門
食料化学工学講座 食糧化学分野 准教授

立花 宏文 Hirofumi Tachibana

九州大学 大学院農学研究院 生命機能科学部門
食料化学工学講座 食糧化学分野 主幹教授

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact

熊添 基文 E-mail: obc2509jmk@yahoo.co.jp 所在地: 819-0395 福岡県福岡市西区元岡 744
U R L: <https://www.agr.kyushu-u.ac.jp/lab/syokuryo/index.html>
藤村 由紀 E-mail: fujimu@agr.kyushu-u.ac.jp 所在地: 819-0395 福岡県福岡市西区元岡 744
U R L: <https://www.agr.kyushu-u.ac.jp/lab/syokuryo/index.html>
立花 宏文 E-mail: tatibana@agr.kyushu-u.ac.jp 所在地: 819-0395 福岡県福岡市西区元岡 744
U R L: <https://www.agr.kyushu-u.ac.jp/lab/syokuryo/index.html>

Abstract

腫瘍における血管は異常な構造を有し、漏出血管が生じる。その結果として、腫瘍中において血流の減少に伴う低酸素症、栄養状態の悪化および免疫抑制が引き起こされ、がん治療の有効性が低下する。このような背景から、これらの問題を克服し、腫瘍微小環境を正常化する方法の確立が望まれている。本研究では、血管保護作用が知られているC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)を長時間作用型に改変したCNP(dCNP)を作製し、マウス腫瘍移植モデルにおける抗腫瘍作用を評価した。dCNPを投与したマウスでは、結腸がんおよび膵臓がんを含むいくつかのマウス同所性および皮下固形腫瘍モデルにおいて、機能的な腫瘍血管の形成が誘導されるとともに腫瘍内低酸素領域が減少した。また、dCNPの投与は腫瘍内間質形成を阻害し、腫瘍間質液圧を減少させた。さらに、dCNPの投与は抗腫瘍免疫応答を再活性化し、腫瘍増殖を抑制するとともに転移を阻害した。さらに、dCNPは化学療法、放射線療法および免疫療法の有効性を増加させた。これらの結果から、dCNPは腫瘍内微小環境を改善し、固形腫瘍に対する治療効果を増強させることが明らかにされた。

自然豊かな九州大学伊都キャンパスで 天然物・食品成分の作用機構解明とその応用を研究する

私たちの研究室では、セカンドメッセンジャーであるcGMPを介した生体調節機構の解明や天然物の生体保護作用の解明を中心に研究を行っています。細胞やマウスなどを用いて生理活性成分の機能探索や作用機構の解明を進めるとともに、機能性成分の相互作用の解析を進めています。今後も疾患の治療や予防に資するような研究を進めていきたいと思ひます。私たちの研究に興味のある学生さんは、ぜひお声がけください(tatibana@agr.kyushu-u.ac.jp)。



C型ナトリウム利尿ペプチド改変体は腫瘍血管を正常化する

がん治療において、抗programmed cell death 1 (PD1)抗体や抗cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4)抗体といった免疫チェックポイント阻害剤の作用が注目されている一方で、腫瘍中の低酸素、低栄養状態が腫瘍免疫を減弱させていることが問題とされています(図1)。C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)は血管保護作用を有するペプチドホルモンとして知られていましたが、体内で急速に分解されることから、腫瘍における血管保護作用についてはほとんど検討されていませんでした。そこで、米国の製薬会社PharmalIN社ならびにペンシルベニア大学と共同で、腫瘍血管に対する長時間作用改変型CNP(CNP改変体)の抗腫瘍作用について評価しました。

私たちは、CNP改変体が結腸がんや膵臓がんなどのマウス同所性および皮下移植モデルにおいて、腫瘍血管を正常化することで腫瘍内低酸素状態を改善するとともに、免疫抑制因子(制御性T細胞など)の作用を解除することを発見しました。また、CNP改変体は単独で強力な抗腫瘍作用を発揮することを明らかにしました。このCNP改変体単独投与による抗腫瘍作用は抗CD8抗体の投与により消失することから、CNP改変体の作用に腫瘍免疫が関与していることが示唆されました。さらに、胸腔内に悪性胸膜中皮腫を移植した同所移植マウスに対して、免疫チェックポイント阻害剤とCNP改変体を併用投与したところ、強力な抗腫瘍作用が発揮されることを確認しました(図2)。また、乳腺内に乳がんを移植した同所移植マウスにおいてもCNP改変体は免疫チェックポイント阻害剤の作用を増強すること、さらに骨肉腫を骨に移植したマウスにおいてもCNP改変体は強力な抗がん作用を発揮することを明らかにしました。

本研究対象であるCNP改変体は、中型動物(イヌやサル)に対して高い安全性を示すことを確認しており、がんに対する新たな治療薬としての開発が期待されます。また、CNP改変体は化学療法、放射線療法および免疫療法の有効性を増強させることから、これらの治療法との組み合わせについてさらなる研究を進める予定です。今後は臨床試験を見据えて、より詳細な作用メカニズムの解明が課題です。

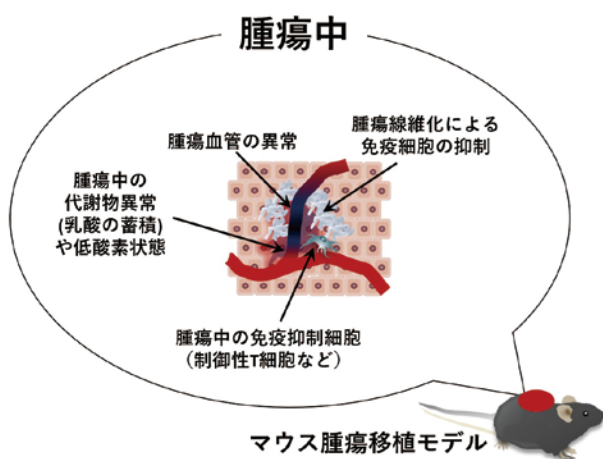


図1: 腫瘍免疫が抑制される仕組み

腫瘍内では様々な因子が腫瘍免疫を減弱させている。特に免疫抑制因子の存在、血管の異常に伴う酸素・栄養素の供給不足、および線維化が腫瘍免疫を抑制していることが知られており、その改善が望まれている。

悪性胸膜中皮腫同所(胸腔内)移植モデル

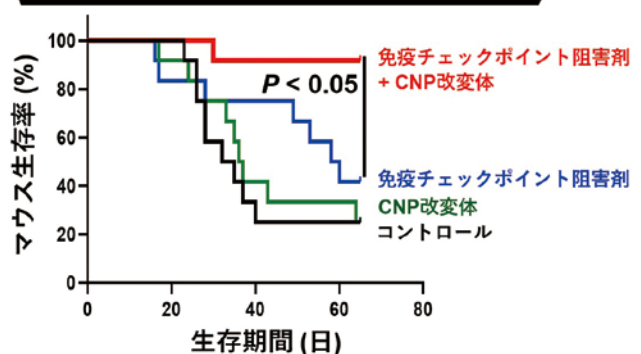


図2: CNP改変体の免疫チェックポイント阻害剤に対する作用増強効果

胸腔内に悪性胸膜中皮腫を移植した同所移植マウスを用いて、免疫チェックポイント阻害剤に加えてCNP改変体を投与したところ、併用時に強力な抗がん作用が確認された。



オミクロン株抗原への繰り返し曝露によって SARS-CoV-2 特異的メモリー B 細胞が 最新のウイルス変異株に向かって進化する

Repeated Omicron exposures redirect SARS-CoV-2-specific memory B cell evolution toward the latest variants



左から上滝 隆太郎、新海 正晴、高橋 宜聖

上滝 隆太郎 Ryutaro Kotaki

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 主任研究官

新海 正晴 Masaharu Shinkai

東京品川病院 副院長 / 治験開発・研究センター長

高橋 宜聖 Yoshimasa Takahashi

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター センター長

すべての論文著者についての情報は、右上 URL / QR コードから原文でご確認ください。

Contact

上滝 隆太郎 E-mail: kotaki-r@niid.go.jp

所在地: 162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

U R L : <https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-imm.html>

新海 正晴

E-mail: shinkai050169@gmail.com 所在地: 140-8522 東京都品川区東大井 6-3-22

U R L : <https://tokyo-shinagawa.jp/>

高橋 宜聖

E-mail: y-takahas@niid.go.jp

所在地: 162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

U R L : <https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-imm.html>

Abstract

SARS-CoV-2 起源株ワクチンによる免疫刷込みは、オミクロン株ワクチンの追加接種によるオミクロン株特異的な液性免疫応答の誘導を阻害する。本研究では、SARS-CoV-2 起源株 mRNA ワクチンの 3 回接種による免疫刷込みの状況下において、BA.5 株抗原に 2 回曝露された後の記憶 B (B_{mem}) 細胞を解析した。2 回目の BA.5 株抗原曝露後、BA.5 株に対して起源株よりも強い応答性を有する B_{mem} 細胞が直ちに誘導された。各 B 細胞クローンのもつ抗体遺伝子の系統解析および応答性解析により、起源株ワクチン接種時に誘導された B_{mem} 細胞のなかに、体細胞突然変異を介して起源株より BA.5 株抗原に対して強い応答性を獲得するように進化した細胞が同定された。さらに、進化した BA.5 応答性 B_{mem} 細胞は、ナイーブ B 細胞から新たに作られた BA.5 特異的 B_{mem} 細胞と比較してより迅速に誘導され、ウイルス変異に対する高い耐性と、より変異の蓄積した HK.3 および JN.1 変異株への優れた応答性を示した。本研究により、起源株ワクチンによって誘導された B_{mem} 細胞は、変異株抗原への複数回の曝露によってその応答性を変異株抗原に向けて進化可能であることが示された。

多様な視点から挑む治療薬・ワクチン開発研究

国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センターは多種多様なバックグラウンドをもつメンバーからなっており、免疫学以外にも、ウイルス学・構造生物学・情報生物学といった多角的な視点から、様々な感染症に対する治療薬やワクチンの開発に関わる研究を行っています。また、東京品川病院のような臨床の最前線に携わる先生方とも密接に協力することで、様々なヒト検体を用いた詳細な解析を行うことが可能となり、これまでに本研究をはじめ多くの研究を進めて成果を報告してきました。今後も、このように多様な視点から、特にヒトでの応答を意識した研究を進め、様々な感染症に対する治療薬・ワクチンの開発に貢献していきたいと考えています。このような研究にご興味のある方はぜひご一報ください。

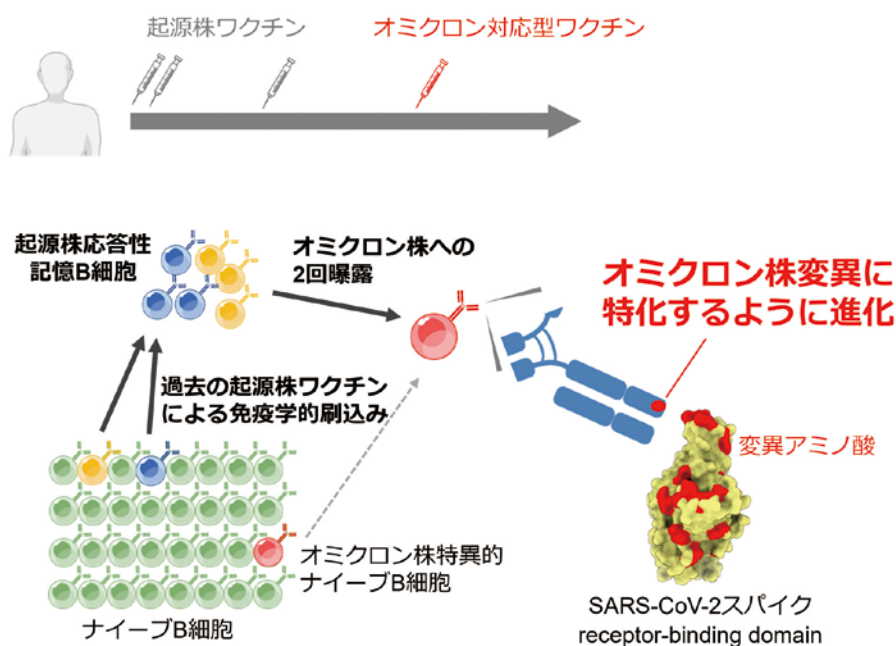


免疫刷込みを受けた記憶B細胞が変異株抗原へ適応する

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に対するワクチンは、続々と現れる免疫逃避能の高い変異株へ対応するため、起源株からオミクロン変異株を抗原とするものへ切り替えられました。しかし、起源株ワクチン(特にmRNAワクチン)接種歴のあるヒトがオミクロン株対応ワクチンをブースター接種されたとき、過去の起源株ワクチン接種により活性化・成熟したB細胞がほぼ独占的に活性化される、強い免疫学的刷込み現象が起こることが報告され、どのようにこの起源株ワクチンによる免疫刷込みを解除してオミクロン株により強い免疫応答を惹起するかが課題となっています。

本研究では、起源株mRNAワクチン接種歴をもつヒトにおいて複数回のオミクロン抗原への曝露が免疫刷込みに及ぼす影響を調べるため、起源株mRNAワクチンを3回接種された後にオミクロンBA.5株にブレイクスルー感染し、さらにBA.5対応二価mRNAワクチンを接種されたヒトの末梢血中のB細胞を詳細に解析しました。その結果、2回BA.5株抗原に曝露されたヒトでは、起源株よりもBA.5株により強い応答を示す免疫刷込みが解除されたB細胞が誘導されていることがわかりました。さらに、これらのB細胞がどのように誘導されたのか、各B細胞のもつ抗体遺伝子配列を解析すると、過去の起源株抗原ワクチンにより誘導され免疫刷込みを受けたと考えられるB細胞が、BA.5株抗原により適合するように発現抗体を成熟・進化させていることが見出されました(図)。このように、既に起源株に対し成熟したB細胞の反応性をさらに進化させることにより、変異株抗原に特異的なナイーブB細胞を新たに活性化する刷込み解除経路よりも、素早く変異株に特化したB細胞を誘導することができると考えられます。

本研究ではさらに、抗体によるフィードバック制御が免疫刷込み解除に働く可能性が示唆されています。すなわち、1回目のオミクロン株抗原により誘導される起源株・オミクロン株交差性抗体が、2回目の応答の際に抗原の交差エпитープをマスクし、変異エпитープに対するB細胞の成熟を促している可能性が考えられます。今後、このようなメカニズムをはじめとするさらなる知見を積み重ねることで、SARS-CoV-2のみならず様々な病原体に対する変異株ワクチンの追加接種によって、免疫刷込みを効率的に解除していくにはどうすればよいかが明らかになっていくと期待されます。



図：本研究で明らかとなったこと

起源株ワクチンにより誘導され成熟した記憶B細胞の一部が、オミクロン株抗原への繰り返し曝露により、オミクロン株変異に対応するよう進化することを発見した。



自己免疫転写回路は 制御性FOXP3⁺ T細胞の機能障害を誘導する

An autoimmune transcriptional circuit drives FOXP3⁺ regulatory T cell dysfunction



住田 智一 Tomokazu S. Sumida

Assistant Professor, Department of Neurology, Yale School of Medicine

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact

E-mail : tomokazu.sumida@yale.edu
所在地 : 300 George St. New Haven, CT 06511, USA
U R L : <https://medicine.yale.edu/lab/sumida/>

Abstract

本研究では、自己免疫疾患、特に多発性硬化症 (MS) におけるFOXP3⁺制御性T細胞(Treg)の機能不全を引き起こす分子メカニズムを明らかにした。MS患者の末梢血から単離したTregの網羅的遺伝子発現解析により、進化的に霊長類特異的な短いアイソフォームであるPRDM1-Sの過剰発現が、SGK1の発現を促進し、FOXP3の安定性を低下させることでTregの抑制機能を低下させることを見出した。このPRDM1-SによるSGK1の活性化は、MS以外の自己免疫疾患(例: SLEやANCA関連血管炎など)にも共通して存在することが示された。また、遺伝子発現解析と同時にに行った網羅的エピゲノム解析では、MS患者の機能不全TregにおいてAP-1およびIRF転写因子群が遺伝子発現制御領域により結合していることがわかり、過去のGWAS解析からも指摘されていたAP-1の病態発症における関与を示唆する結果であった。さらには、CRISPRa/CRISPRiを用いたPRDM1の遺伝子発現制御領域の機能解析により、PRDM1-Sの発現を制御するエンハンサーを同定し、そこにはAP-1およびIRFの結合モチーフの存在を認めることから、PRDM1-Sの発現がそれらによって調節されていることが示された。さらに、Treg機能不全に寄与する環境因子の一つとして、高食塩環境がPRDM1-Sの発現を増加させ、自己免疫疾患で観察されるTreg機能不全の進展に寄与する可能性も示され、PRDM1-SによるSGK1の発現誘導、FOXO1抑制がTregの機能を低下させることが明らかにされた。これらの分子メカニズムは、in vitroの抑制アッセイによっても確認されると共に、他の多くの自己免疫疾患のTregにおいても認められる現象であることが示唆され、PRDM1-Sの過剰発現を介したSGK1の活性化およびFOXO1の抑制が、共通したTreg免疫抑制能の低下メカニズムとして働いている可能性が示唆された。



ヒトサンプルを用いた トランスレーショナル研究

われわれのラボでは、ヒト患者のプライマリー免疫細胞を用いた自己免疫疾患の病態生理の解明に取り組んでいます。本論文で紹介したTregに限らず、T細胞一般の遺伝子発現制御メカニズムやco-inhibitory receptorの機能に注目した解析も行っています。最近ではGenotypeがどのようにしてヒト疾患フェノタイプに関わるのかという根源的な疑問“Genotype to Phenotype”に対して、Functional genomicsを用いた研究にも取り組んでいます。YaleのNeurologyのChairであり、Immunobiologyの教授であるDavid Hafler先生や多くの研究者とのコラボレーションを行っております。ヒト免疫学、トランスレーショナル医学に興味のある方はぜひご連絡ください。

MS患者サンプルから紐解く、制御性T細胞の機能不全メカニズム

多発性硬化症(MS)は末梢の免疫寛容破綻による自己応答性T細胞の異常活性化が病態と考えられており、その発症メカニズムには末梢免疫寛容の制御を担う制御性T細胞(Treg)の機能異常が関与していることが知られていましたが、その詳細な分子メカニズムは十分明らかにはなっていませんでした。今回われわれは、MS患者のTregの網羅的な遺伝子発現解析およびエピジェネティクス解析を行うことにより、Treg機能不全のメカニズムの解明に取り組みました。

MS患者に認められるTregの機能低下には、転写因子として知られるPRDM1の発現上昇、特に霊長類に特異的に発現するショートアイソフォーム(PRDM1-S)が遺伝子発現プログラムの一環として関わっていることを見出しました。マウスには存在しないアイソフォームの発見であったため、ヒトの細胞を用いたトランスレーショナル研究の有用性が示されました。また、今回見出したPRDM1/SGK1/FOXO経路の活性化は、MSのみならず他の自己免疫疾患のTregにも共通して認められたことから、自己免疫疾患の末梢免疫寛容を担うTregの機能異常が共通したメカニズムを介して生じている可能性を示唆しています。また、エピジェネティクス解析からは、PRDM1の上流の分子としてAP-1転写因子の関与が示されるとともに、ゲノム解析から明らかになった疾患感受性遺伝子多型とのつながりも示唆されるものでした。

PRDM1-SのTregにおける新たな役割が示されましたが、PRDM1-Sの発現上昇はリンパ腫などの他の疾患においても報告されているものの、その作用機序の詳細はまだ謎に包まれています。今後PRDM1-Sの作用機序の解明を行うことにより、Tregの機能不全の回復を目的とした自己免疫疾患の治療応用につながることを期待されます。

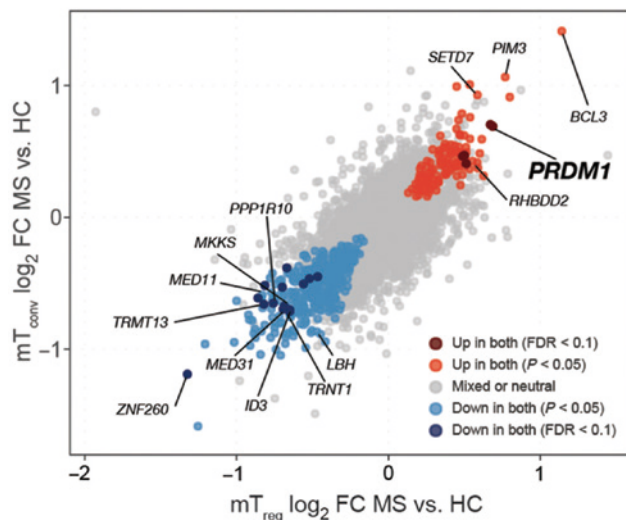


図1: MS患者Tregおよびconventional T細胞のトランスクリプトーム解析

MSのTregおよびconventional T細胞(Tconv)において発現変動遺伝子を調べた。TregとTconvで共通して発現上昇および低下を認めた遺伝子を示す。中でもPRDM1は、両者においてMS患者で最も発現上昇が有意であった転写因子である。

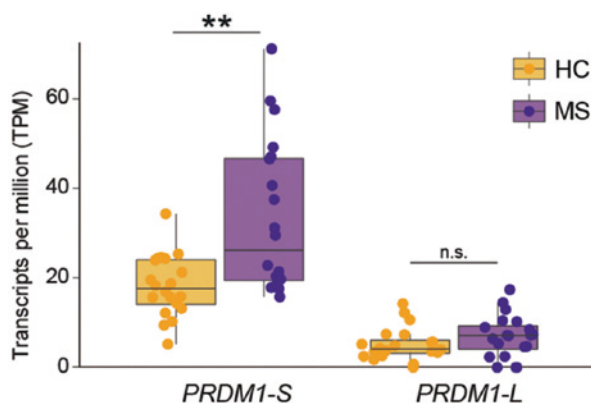


図2: MS患者のTregでは有意なPRDM1-Sの発現上昇を認めた

PRDM1の主要なアイソフォーム、ショートアイソフォーム(PRDM1-S)とロングアイソフォーム(PRDM1-L)の発現変化をMS患者と健常者と比較したところ、PRDM1-SがメインのアイソフォームでありかつMSで上昇していることがわかった。



雄マウスにおける睡眠感受性ドーパミン受容体の発現は幼若期(臨界期)の逆境経験後の注意欠陥に關与している

Sleep-sensitive dopamine receptor expression in male mice underlies attention deficits after a critical period of early adversity



左から牧野 祐一、ヘンシュ 貴雄

牧野 祐一 Yuichi Makino

東京大学国際高等研究所 ニューロインテリジェンス国際研究機構 (WPI-IRCIN) 特任講師

ヘンシュ 貴雄 Takao K. Hensch

Professor, Department of Molecular and Cellular Biology, Harvard University

東京大学国際高等研究所 ニューロインテリジェンス国際研究機構 (WPI-IRCIN)

機構長 主任研究者 特任教授

Professor, F.M. Kirby Neurobiology Center, Boston Children's Hospital

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QR コードから原文でご確認ください。

Contact

牧野 祐一 E-mail : makino-yuichi@g.ecc.u-tokyo.ac.jp
所在地 : 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1
U R L : <https://researchmap.jp/ymakino>

ヘンシュ 貴雄 E-mail : hensch@mcb.harvard.edu
所在地 : 52 Oxford Street (NWL347), Cambridge, MA 02138, USA
U R L : <https://henschlab.mcb.harvard.edu/>

Abstract

幼若期におけるストレス(ELS)は認知障害を引き起こすことが知られているが、その分子のおよび生理学的メカニズムはわかっていない。本研究でわれわれは、マウスの生後2～9日の新生児期(臨界期)における母親の断片的ケアが、雄のみにおいて前帯状皮質(ACC)のドーパミン受容体D2Rの発現を増加させ、D4Rの発現を抑制することを発見した。これらの発現変化は2選択肢視覚的注意課題における成績不良と関連しており、D2R・D4Rの活性を局所的または全身的な薬剤投与によって正常化することで、マウスが成長した後でも課題成績を向上させることができた。さらに、ELS後の雄マウスでは視床下部オレキシンの増加と持続的な睡眠異常が観察された。正常に育てられた雄マウスにおいて急性的な断眠を行うと、ELSマウスと同様のACCドーパミン受容体サブタイプ変化や注意阻害がみられることから、ELSマウスにおける認知障害には睡眠不足が根底にある可能性が示唆された。同様に、ヒトの子供において幼若期の逆境経験による注意欠陥が睡眠障害によって媒介されることが、大規模コホートを対象とした複数の質問票データのパス解析によって示された。このように、ELSの性特異的な認知的影響をより深く理解することで、それらを克服するための治療戦略を見出せる可能性がある。

ボストンと東京の間での「ラボ内」国際共同研究チーム

私たちのグループは、ハーバード大学・ボストン小児病院(ボストン)そして東京大学の3カ所にラボを構えて研究を行っています。それぞれのラボがとても多様なバックグラウンドの研究者たちで構成されていて、皆とてもインタラクティブで刺激的な環境です。グループの一貫したテーマとして、発達過程での特定の時期(臨界期)における経験が知覚や認知機能などを形成する神経メカニズムを、マウスを用いて研究しています。本研究ではこれまで注目されていなかった注意機能発達の臨界期に注目し、生後初期の臨界期におけるストレスが注意発達を阻害するメカニズムを調べました。私(牧野)はハーバード大学と東京大学のラボで働き、全てのラボでの多くの同僚・学生や外部の共同研究者の協力のもと、本研究を完成させることができました。今後、新たにさまざまな手法を取り入れてメカニズムの詳細を調べることで、研究をさらに発展させていきたいと思っています。



ドーパミン受容体の調節が注意欠陥治療の鍵となる

幼若期の生育環境は認知機能の発達に大きく影響を及ぼします。なかでも、生後初期における貧困、暴力、育児放棄などの心理的ストレスを伴う経験は、特に男性において正常な注意機能の形成を阻害することが知られており、ADHDの発症とも関連すると考えられています。しかし、そのような幼若期のストレス経験が脳でどのような分子的・生理的变化を引き起こし、注意欠陥につながるかはわかっていません。そこで、本研究ではマウスを用いて、幼若期ストレスが発達後に注意欠陥を引き起こす神経メカニズムの詳細を調べました。

まず私たちは、母親の育児放棄をマウスで模倣する「断片的ケア」プロトコルを行いました。このプロトコルでは、ケージ内の栄養材の量を減らすことで母マウスが巣を頻繁に離れるように促し、育児放棄を再現します。この断片的ケアにより幼若期ストレスを与えた雄マウスでは、成長後に行った視覚的注意課題において成績の低下がみられ、ヒトの注意欠陥を再現する結果となりました。次に、幼若期ストレス後の雄マウスで遺伝子発現を調べると、前帯状皮質（前頭葉の一部）においてドーパミン受容体のサブタイプD2Rの発現が上昇し、D4Rの発現が減少していました。これらの分子的变化に拮抗する薬剤を前帯状皮質に注入したところ、正常に発達したマウスと同レベルまで注意機能が回復し、ドーパミン受容体の変化が注意を阻害していることが確認できました。

さらに幼若期ストレス後の雄マウスでは、正常マウスと比べて覚醒時間が長く、ノンレム睡眠が短いという睡眠障害がみられました。この睡眠障害を模倣するような断眠実験を正常マウスに行ったところ、幼若期ストレス後のマウスと同様のドーパミン受容体変化と注意欠陥が引き起こされました。したがって、幼若期ストレスは睡眠を阻害することによりドーパミン受容体変化を誘発し、それが注意欠陥につながると考えられます。同様にヒトの子供においても、幼若期のストレス経験が睡眠障害を介して注意欠陥を引き起こすことが質問票調査により見出され、同様のメカニズムが種を超えて保存されていることも示唆されました。

本研究により、幼若期ストレスが睡眠障害を介して、注意欠陥を引き起こす分子レベルでのメカニズムが明らかになりました。また、マウスではドーパミン受容体活性を正常化する薬剤を投与することで、注意機能を回復できることもわかりました。今後これらの結果が、幼若期ストレスに起因する注意欠陥のみならず、不眠による注意低下も緩和できる薬の創出につながることを期待されます。

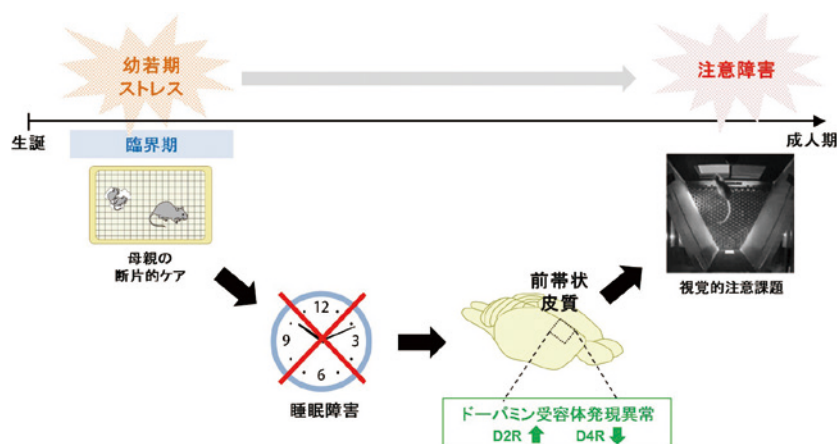


図1：幼若期ストレスが雄マウスで注意障害を引き起こすメカニズム

生後初期に母親による育児が不十分（断片的ケア）であると、雄マウスは成長後に睡眠障害を呈する。この睡眠障害が、前帯状皮質（前頭葉の一部）でドーパミン受容体のサブタイプD2Rの上昇およびD4Rの低下を引き起こし、ドーパミンシグナリングが乱れることにより注意障害につながる。

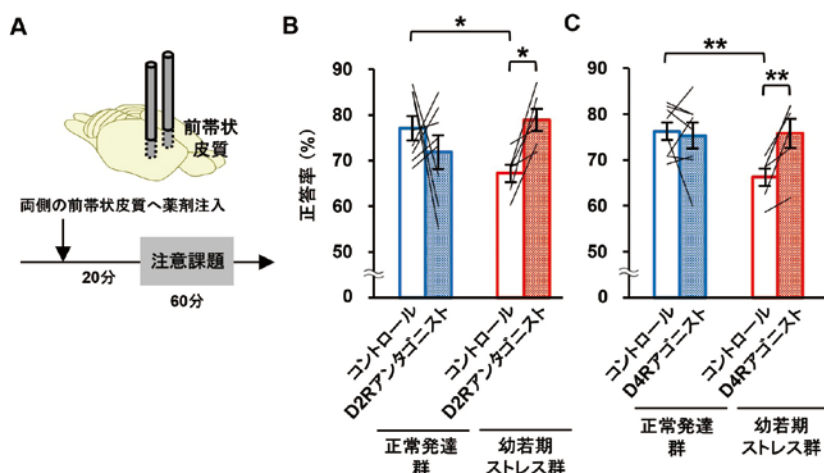


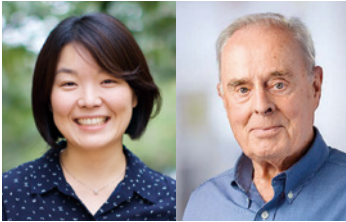
図2：ドーパミン受容体活性の正常化による注意機能の回復

幼若期ストレス後のマウスの前帯状皮質に、D2Rの上昇に拮抗するD2Rアンタゴニストや、D4Rの低下に拮抗するD4Rアゴニストを注入する(A)。その後注意課題を行うと、正常に育てられたマウスと同じレベルまで注意機能が回復する(B、C)。



造血細胞移植から数十年後の ドナー・レシピエントペアにおけるクローン動態の デュプレックスシーケンシングを用いた特性評価

Characterization of clonal dynamics using duplex sequencing in donor-recipient pairs decades after hematopoietic cell transplantation



左から大島 真紀, Rainer Storb

大島 真紀 Masumi Ueda Oshima

Associate Professor, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Center
Associate Professor, Division of Hematology & Oncology, Department of Medicine,
University of Washington School of Medicine

Rainer Storb

Professor, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Center
Professor, Division of Hematology & Oncology, Department of Medicine,
University of Washington School of Medicine
Milton B. Rubin Family Endowed Chair, Fred Hutchinson Cancer Center

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QR コードから原文でご確認ください。

Contact

大島 真紀 E-mail: mueda@fredhutch.org 所在地: 1100 Fairview Avenue N. D1-100, Seattle, Washington 98109, USA
U R L: <https://www.fredhutch.org/en/faculty-lab-directory/ueda-oshima-masumi.html>
Rainer Storb E-mail: rstorb@fredhutch.org 所在地: 1100 Fairview Avenue N. D1-100, Seattle, Washington 98109, USA
U R L: <https://research.fredhutch.org/storb/en.html>

Abstract

造血幹細胞移植 (HCT) 後、ごく少数のドナー幹細胞がレシピエントの造血系を再構築するのに対し、ドナーにはほぼ正常な幹細胞プールが残される。われわれはレシピエントに移植されたドナー細胞の複製ストレスの増加が、クローン性造血 (CH) 変異体の不均衡な増殖をもたらす可能性があるという仮説を立て、移植後 6.6 ~ 45.7 年 (中央値 33.8 年) の血縁ドナーとレシピエントペアの血液検体を採取した。これには世界で最も長く生存している HCT レシピエントも含まれ、移植時のドナー検体が保存されていた。われわれは造血器悪性腫瘍と CH で高頻度に変異している遺伝子およびヒトゲノムを代表するサンプルに対して超高感度デュプレックスシーケンシングを行った。CH 変異体は、12 歳という若さも含むすべてのドナーで認められた。造血器悪性腫瘍で高頻度に変異している遺伝子の HCT 前後の平均変異率は 11 組においてドナー自身が 2.0%/年であるのに対し、ドナーとレシピエントにおいても 2.6%/年と同程度であった。移植後のドナーとレシピエントで 393 個の共通遺伝子変異がみられ、そのうちレシピエントの変異アレル頻度 (VAF) がドナーより 10 倍以上であったのは 22 個 (5.6%) のみであった。移植後経過期間が長いほど、レシピエントにおける共通遺伝子変異 VAF にドナーと比べて増加が認められたが、移植後数十年が経過した後であっても移植細胞において異常なクローン増殖は限定的であった。



仕事以外での楽しみ

ストーブ博士は造血幹細胞移植の先駆者であるだけでなく、熱心なローイング競技者でもあり、彼はローイングレースで何度も優勝しています。このプロジェクトで私を指導してくれただけでなく、Fred Hutch キャンパスのすぐ前にあるユニオン湖でローイングの指導もしてくれました。

幹細胞移植はクローン造血のリスクを増加させない

幹細胞移植を行う際、ドナーの幹細胞のごく一部をレシピエントに移植しますが、その少数の細胞が、レシピエントのためにまったく新しい造血システムと免疫システムを再構築する必要があります。何年もあるいは何十年もの再構築の過程で、レシピエントにおける幹細胞の複製の増加が、ドナーよりも多くのDNAの変化を引き起こすのが課題でした。Fred Hutchinson Cancer Centerでは1970年代に移植を受けた患者とも長期フォローアップの仕組みがあるため、関連ドナーおよび血液検体へのアクセスが研究のきっかけとなりました。

16組のレシピエントとドナーのペア全体で、レシピエントとドナーが共有する変異は393個でしたが、そのうちレシピエントで変異アレル頻度(VAF)が2%を超える変異を示したのはわずか2個でした。移植時のドナー血液サンプルに対して平均すると、ドナーでは1年に2%、レシピエントでは1年に2.6%の変異に留まりました。これは、移植プロセスを通じて幹細胞に生じる新たな変異は限定的で、移植レシピエントの細胞がドナーの細胞と同様に老化しており、血液がんになりやすい変異を発症するリスクが長期にわたって抑制されていることを示します。

がんリスクと免疫機能の観点から移植後の血液細胞の老化をよりよく理解するには、さらなる研究が必要です。この研究の対象は、移植後何年も健康に過ごしている人々のグループです。より多くの患者を研究すれば、DNAの変化と移植片対宿主病のリスク、移植後の晩期障害の臨床結果との相関関係を理解することができます。また、現在は移植片対宿主病の予防方法として、移植後に化学療法剤であるシクロホスファミドの投与が主流になりつつあり、ドナー細胞が時間の経過とともにどのように変異するか今後の課題となります。

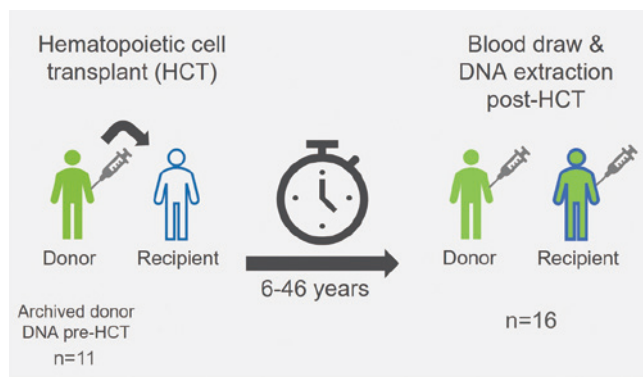


図1：研究デザイン

血液サンプルは、HCT後、中央値33.8年で、16組の血縁ドナーとレシピエントから採取された。16組のうち11組については、HCT時のドナーサンプルが保存されていた。

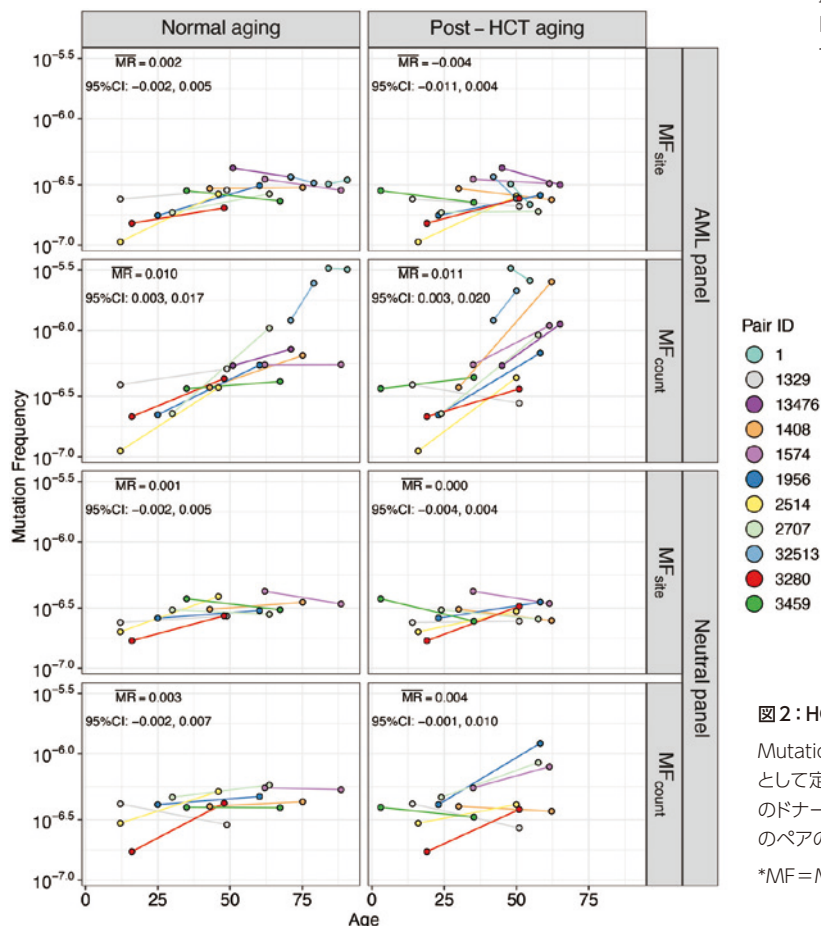


図2：HCT後のドナーとレシピエントのMFの経時的変化

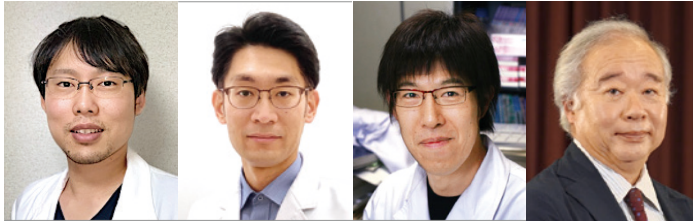
Mutation Rate(MR)は、 $[\log_{10}(MF_{Post}/MF_{Pre})]/(Age_{Post}-Age_{Pre})$ として定義され、移植時のドナー対移植後のドナー(左列)、移植時のドナー対移植後のレシピエント(右列)について計算され、すべてのペアの平均が表示される。

*MF=Mutation Frequency



掌蹠型メラノーマ浸潤リンパ球の シングルセル免疫プロファイリングにより 腫瘍微小環境における免疫抑制の仕組みが明らかに

Single-cell profiling of acral melanoma infiltrating lymphocytes reveals a suppressive tumor microenvironment



左から箕輪 智幸、村田 憲治、廣橋 良彦、鳥越 俊彦

箕輪 智幸 Tomoyuki Minowa
札幌医科大学 医学部 皮膚科学講座 診療医
(現 Postdoctoral Fellow, Department of Immunology,
The University of Texas MD Anderson Cancer Center)

村田 憲治 Kenji Murata
札幌医科大学 医学部附属免疫学研究所 分子医学部門 特任助教
札幌医科大学 医学部 病理学第一講座 特任助教

廣橋 良彦 Yoshihiko Hirohashi
札幌医科大学 医学部 病理学第一講座 准教授

鳥越 俊彦 Toshihiko Torigoe
札幌医科大学 医学部 病理学第一講座 教授

すべての論文著者についての情報は、右上 URL / QR コードから原文でご確認ください。

Contact

村田 憲治
E-mail : kenji.murata@sapmed.ac.jp
所在地 : 060-8556 北海道札幌市中央区南1条西17丁目
U R L : <https://web.sapmed.ac.jp/patho1/>

廣橋 良彦
E-mail : hirohash@sapmed.ac.jp
所在地 : 060-8556 北海道札幌市中央区南1条西17丁目
U R L : <https://web.sapmed.ac.jp/patho1/>

Abstract

抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の登場によりメラノーマの治療効果は格段に向上したが、実臨床では、掌蹠型は皮膚(紫外線関連)型よりICIによる効果が低いことが問題となっている。この原因を探るため、掌蹠型メラノーマの腫瘍浸潤リンパ球に対し、腫瘍反応性解析とシングルセル解析を組み合わせた免疫プロファイリングを行った。その結果、皮膚型と比較して掌蹠型では腫瘍反応性CD8陽性T細胞が乏しく、制御性T細胞(Treg)が多く存在した。また、Tregは腫瘍細胞を直接認識して活性化しており、腫瘍細胞とTreg間の免疫抑制性微小環境の形成が示唆された。さらに、腫瘍反応性CD8陽性T細胞の中で、細胞傷害性フェノタイプに抑制性NK細胞受容体(NKG2A)が高発現しており、抗NKG2A抗体によってT細胞の免疫応答が高まり、かつ、抗PD-1抗体の併用で相乗効果を示した。本研究成果は、掌蹠型における腫瘍微小免疫環境に関する重要な知見を提供し、掌蹠型メラノーマに対する新規ICIの開発につながる事が期待される。



病理組織学的所見は嘘をつかない!

私たちの研究室は病理学教室で、病理組織学的所見を基礎研究に落とし込んでいます。本研究は、皮膚科学講座との共同研究で、大学院生の箕輪智幸先生が日本人に多い掌蹠型メラノーマを解析した研究です。掌蹠型メラノーマは遺伝子変異が少なく、免疫細胞から認識されにくい(免疫原性が低い)ため、免疫チェックポイント阻害剤が効きにくい、と報告されています。今回解析した症例の組織をみまますと、予想以上の腫瘍浸潤リンパ球がみられました。これは、免疫原性の高さを示唆する所見であり、さらにわれわれは単一細胞レベルでの詳細な解析を行いました。その結果、腫瘍浸潤キラーT細胞は腫瘍細胞を認識するとともに、本来ではナチュラルキラー(NK)細胞に発現する免疫チェックポイント分子NKG2Aが、キラーT細胞に発現していることを見出しました。免疫チェックポイント分子は想定外なものでしたが、掌蹠型メラノーマでも免疫が働いていたのです。「病理組織学的所見は嘘をつかない!」と改めて実感した次第です。これからも、病理組織学的所見という病理学に基づいた研究を心がけようと思います。

日本人型皮膚がんの免疫抑制機構を解明して新たな治療標的を発見

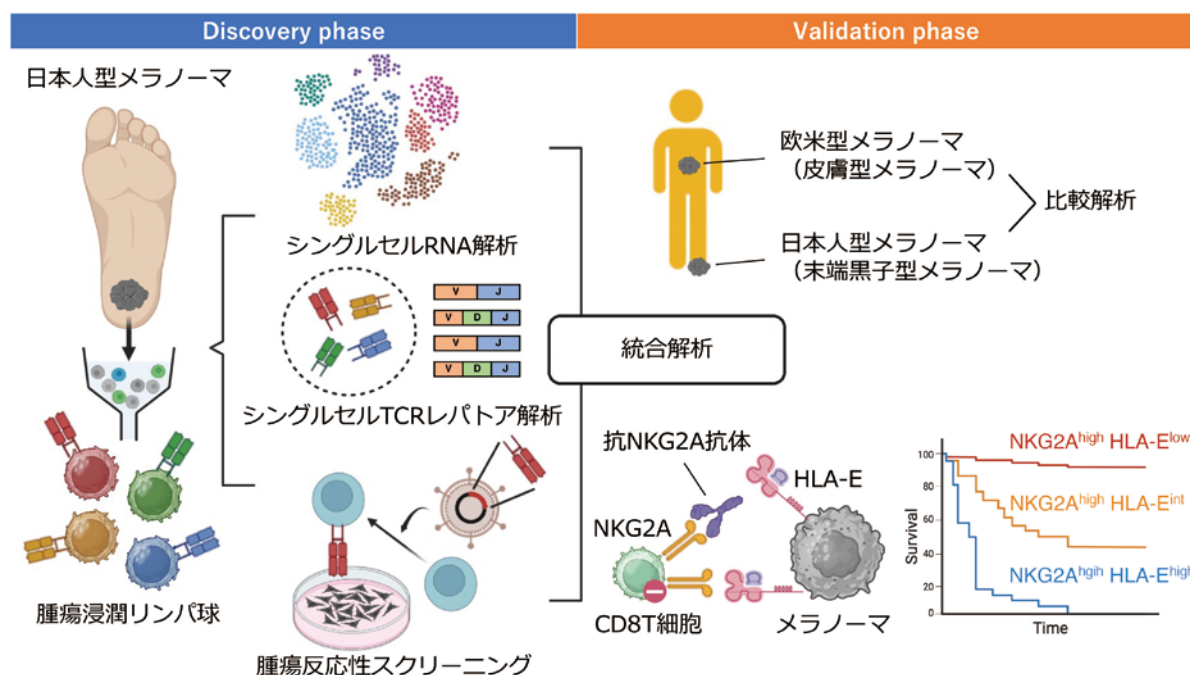
免疫チェックポイント阻害剤の登場によりメラノーマの治療成績は大幅に向上しましたが、掌蹠型メラノーマは紫外線誘発型の皮膚型メラノーマと異なり体細胞変異(ネオアンチゲン)が少なく、免疫療法による効果が低いという課題があります。本邦では掌蹠型が約50%を占めるのに対し、欧米では皮膚型が80%以上を占め、これまでの研究は皮膚型メラノーマを中心に進められてきました。本研究は、掌蹠型メラノーマに浸潤したリンパ球を一細胞レベルで解析し、日本人患者における免疫療法の新たな標的分子を探索することを目的としました。

治療歴のない掌蹠型メラノーマ5症例の組織検体から腫瘍浸潤リンパ球を分離し、一細胞解像度でRNAシークエンスとTCRシークエンスを行い、38,333個のT細胞の遺伝子発現情報を取得しました。その結果、CD4陽性T細胞では制御性T細胞フェノタイプが多く、CD8陽性T細胞では疲弊フェノタイプが多いことが明らかになりました。さらに、公開されている皮膚型メラノーマと比較すると、掌蹠型メラノーマでは制御性T細胞の割合が多く、これが免疫抑制的な腫瘍微小環境の形成に寄与している可能性が示唆されました。続いて、掌蹠型メラノーマにおけるCD8陽性T細胞のT細胞受容体を解析した結果、腫瘍反応性を示すものの、その標的はネオアンチゲンではないことが判明しました。さらに、これらのT細胞は増殖性と細胞傷害性に優れ、抑制性免疫チェックポイント分子であるNKG2Aを高発現していました。NKG2Aをブロックすることで、CD8陽性T細胞の機能が亢進し、抗PD-1抗体との併用により相乗効果が得られることが確認されました。この結果から、掌蹠型メラノーマにおいて、PD-1に加えてNKG2Aも免疫抑制に関与している可能性が示唆されます。NKG2Aは、NK細胞や活性化されたCD8陽性T細胞に発現する抑制性受容体であり、その阻害によりこれらの免疫細胞の機能が回復すると考えられています。これらの知見は、掌蹠型メラノーマに対する新たな治療戦略として、NKG2AとPD-1を標的とした併用免疫療法の可能性を示しています。

本研究では、掌蹠型メラノーマに関して以下の2点を明らかにしました。

1. ネオアンチゲン非依存性の腫瘍反応性：皮膚型メラノーマとは異なり、掌蹠型メラノーマのCD8陽性T細胞はネオアンチゲンを標的としていないことが判明しました。
2. NKG2Aの関与：PD-1に加えて、NKG2Aという新たな免疫チェックポイント分子が免疫抑制に関与している可能性が示唆されました。

一細胞レベルでの解析により、これまで不明だった現象の解明が進んでいます。今後、掌蹠型メラノーマにおける腫瘍浸潤リンパ球の腫瘍反応性に焦点を当てた研究が加速し、より洗練された免疫療法アプローチの開発が期待されます。



図：研究アウトライン

腫瘍浸潤リンパ球に対するシングルセルRNA/TCR解析による免疫プロファイリングデータに腫瘍反応性解析結果を統合した。リンパ球フェノタイプをメラノーマのサブタイプ間で比較し、新たな治療標的候補(NKG2A)を発見した。



多様な T 細胞受容体 α 鎖を有するナチュラルキラー T 細胞が 心停止蘇生後早期の炎症および神経学的転帰を制御する

Diverse NKT cells regulate early inflammation and neurological outcomes
after cardiac arrest and resuscitation



左から多村 知剛, Edy Y. Kim

多村 知剛 Tomoyoshi Tamura

Post Doctoral Fellow, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
(現 慶應義塾大学医学部 救急医学教室 助教)

Edy Y. Kim

Assistant Professor, Harvard Medical School
Associate Physician, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QR コードから原文でご確認ください。

Contact

多村 知剛 E-mail: tomoyoshitamura@keio.jp 所在地: 160-8582 東京都新宿区信濃町 35
U R L: <https://www.keio-er.com/>
Edy Y. Kim E-mail: ekim11@bwh.harvard.edu 所在地: 60 Fenwood Rd, Boston, MA 02115, USA
U R L: <https://www.edykimlab.com/>

Abstract

院外心停止 (OHCA) 後の死亡と後遺症の最大の原因は脳障害である。その臨床的重要性にもかかわらず、心停止後の脳障害に対する有効な薬物療法は存在しない。今回われわれは、OHCA 患者の大規模コホートにおいて、末梢血中のリンパ球減少が神経学的転帰不良と独立して関連していることを見出した。OHCA 患者の末梢血単核球の単一細胞 RNA シーケンシングにより、心停止蘇生後急性期に自然免疫 T 細胞とナチュラルキラー (NK) 細胞の両方の特徴を有する T 細胞が、神経学的転帰良好な患者において増加していることが示された。さらに、フローサイトメトリーを用いた末梢血単核球の解析の結果、神経学的転帰良好の OHCA 患者では、スルファチド抗原に対して特異的で多様な TCR α 鎖を持つ NKT (dNKT) 細胞が蘇生後早期に増加することが明らかとなった。次に、マウス心停止モデルを用いて、スルファチド特異的な dNKT 細胞が心停止蘇生後に脳に遊走することを見出した。NKT 細胞を欠損したマウス (*Cd1d*^{-/-}) の心停止蘇生後の脳では、野生型マウスと比較して、炎症性ケモカインおよびサイトカインの発現とマクロファージの蓄積が増加していた。また、*Cd1d*^{-/-} マウスでは、心停止蘇生後の神経損傷と死亡率が悪化した。次に、dNKT 細胞活性を治療的に増強するために、心停止蘇生後にマウスにスルファチド脂質を投与することで神経学的機能を改善することを示した。以上から、スルファチド特異的な dNKT 細胞の急性期増加は OHCA 後の良好な神経学的転帰と関連し、dNKT 細胞は心停止後のマウスにおいて神経保護作用を有することを示した。したがって、dNKT 細胞の数または機能を増強する戦略は、心停止後の脳障害に対する治療アプローチとなる可能性がある。



心停止蘇生後患者さんの転帰改善を目指して

本研究は、2019年7月から3年間、米国ボストンの Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School の Edy Kim lab に博士研究員として赴任した際に行いました。本研究結果の報告は American Heart Association Resuscitation Science Symposium 2024 において Best Abstract Award に選ばれました。Immunology of Cardiac Arrest Network (I-CAN) は、心停止蘇生後病態に対する免疫機構の役割の解明および新規治療法を目指した北米と日本のコンソーシアムです。疫学データ、バイオバンク試料のオミクス解析から得られた知見を基礎研究に落とし込み追究する、逆トランスレーショナル研究の手法を用いて取り組んでいます。新規治療法を患者さんに届け、実際に転帰を改善するまで挑戦し続けます。

免疫調整療法は心停止蘇生後脳障害に対する新規治療法となりうる

心停止患者は蘇生に成功しても重篤な脳障害のために、予後が極めて不良な状態が長く続いています。現在までに心停止蘇生後の脳障害を改善する特異的な治療法は存在せず、新規治療法の開発が喫緊の課題となっています。最近われわれは、院外心停止蘇生後患者さんの末梢血単核球のトランスクリプトーム解析において、蘇生後超急性期の単球とナチュラルキラー（NK）細胞間のクロストークが神経学的転帰不良に関与することを報告しました。また以前から、心停止蘇生後の末梢血中のリンパ球減少は神経学的転帰不良と関連することが報告されています。そこで今回は、心停止蘇生後病態における自然免疫T細胞の役割に注目しました。

まず大規模観察研究において、院外心停止後の末梢血白血球分画を調査し、蘇生後超急性期のリンパ球減少が、独立して神経学的予後不良と関連することを見出しました。院外心停止蘇生後超急性期のT細胞の単細胞RNAシーケンシング解析で、自然免疫T細胞とNK細胞の特徴を有するCD56⁺CD8⁺ T細胞が神経学的転帰良好の患者で蘇生後急性期に増加していることが判明しました。フローサイトメトリー解析により、神経学的転帰良好の患者で増加している自然免疫T細胞は、スルファチド特異的で多様なT細胞受容体α鎖を有するNKT (dNKT) 細胞であることが判明しました。マウス心停止モデルにおいてdNKT細胞は心停止蘇生後に脳に遊走して脳の炎症を抑制することで、神経損傷と生存率とを改善していることが明らかになりました。dNKT細胞をその脂質抗原であるスルファチドで賦活化すると、マウスの心停止蘇生後の神経学的機能と生存率が改善することから、dNKT細胞は心停止後の神経傷害を治療する戦略となる可能性が示唆されました。

dNKT細胞の主要な抗原であるスルファチドは、スフィンゴ脂質でミエリン鞘の主要な脂質成分です。心停止蘇生後のマウスでは、血中スルファチド濃度が上昇していましたが、dNKT細胞が脳に遊走する分子シグナルや、dNKT細胞が炎症を抑制するメカニズムの解明はこれからの課題です。一部の慢性疾患において、dNKT細胞の賦活化を利用した免疫調整療法の臨床応用が試みられ、その安全性が報告されています。本研究は、心停止蘇生後の神経損傷に対する自然免疫T細胞の役割の一端を明らかにするとともに、免疫調整療法が新規治療法となりうることを示唆しました。迅速に活性化するNKT細胞の特徴を利用した、内因性の防御機構を增強する治療法は、従来までの抗炎症といった一方向性の治療とは一線を画すため、臨床応用を目指したさらなる研究の推進が期待されます。

図1：心停止蘇生後の脳神経機能と生存率の改善にはNKT細胞が必要である

Cd1d^{-/-}マウスはすべてのNKT細胞を欠損する。心停止蘇生後の脳機能と生存率は、野生型マウスと比較して*Cd1d*^{-/-}マウスで悪化した。

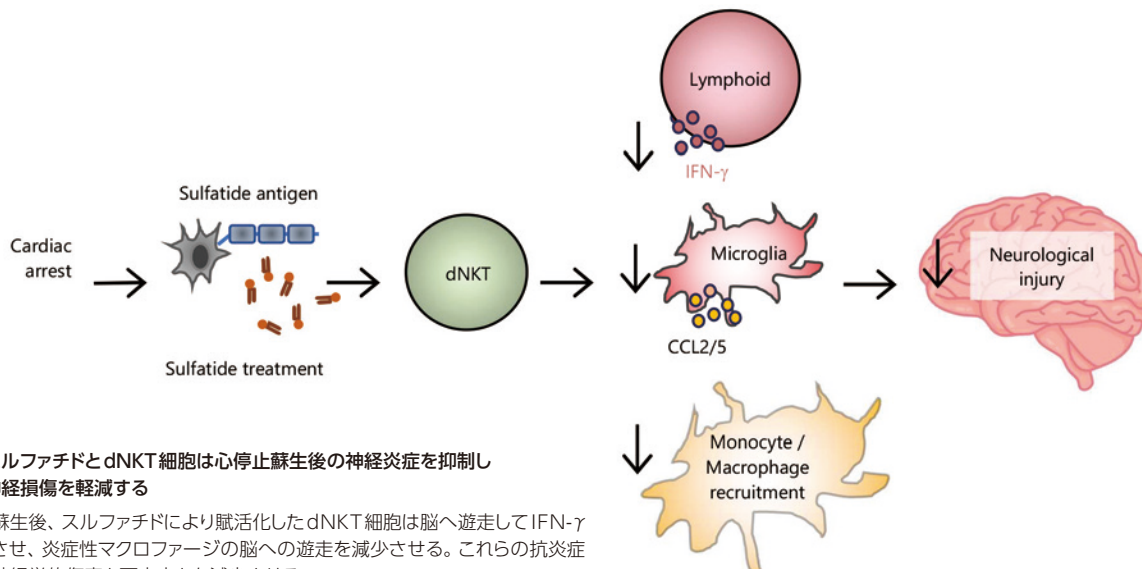
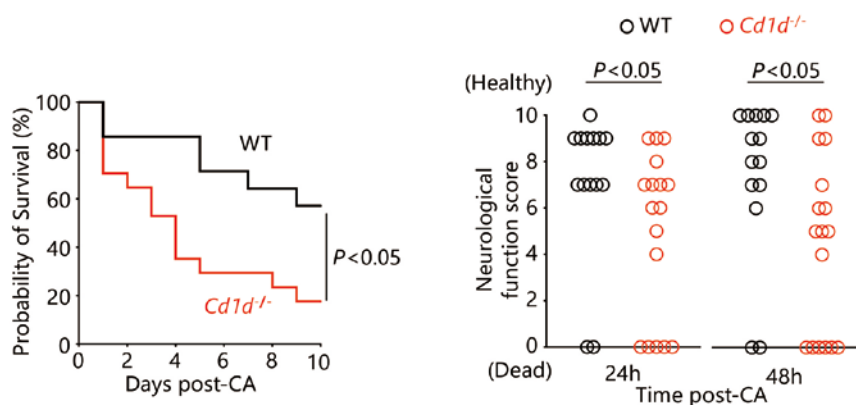


図2：スルファチドとdNKT細胞は心停止蘇生後の神経炎症を抑制し神経損傷を軽減する

心停止蘇生後、スルファチドにより賦活化したdNKT細胞は脳へ遊走してIFN- γ を低下させ、炎症性マクロファージの脳への遊走を減少させる。これらの抗炎症作用が神経学的傷害と死亡率とを減少させる。

Science および姉妹誌の投稿規定

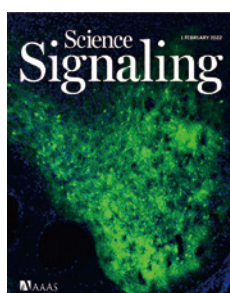
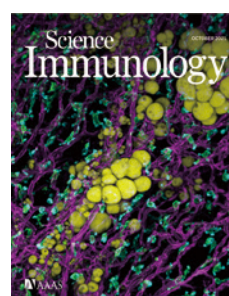
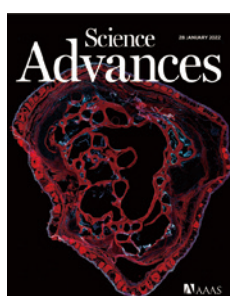


<https://www.science.org/content/page/contributing-science-family-journals>

サイエンス誌 (Science) および姉妹誌に投稿する前には必ず各誌の Information for Authors (投稿規定) をご確認ください。投稿された著者は、われわれの使命の核となっている一連の編集 / 出版の方針に同意したものと見なされます。

Science の投稿規定は、ライセンス、利益相反、オーサーシップ、出版前の機密保持、データと資料の可用性、研究の完全性などのトピックをカバーしています。投稿規定のほとんどは全ジャーナルに共通のものです。ジャーナルごとに独自の追加規定を設けている場合があります。

各誌に独自の方針と使命 / 範囲、ならびに投稿時の原稿の準備と提出および / またはレビューの指示に関する具体的な情報については、以下に掲げる各誌の QR コードでご確認ください。



AAAS のオープンアクセス

米国科学振興協会 (AAAS) と AAAS が刊行する Science 各誌は、著者に選択の権利を認めるべきだと考えています。科学界から情報 (論文) を受け取り、公開する科学論文を正確に記録すること貢献し、その論文の全体的な公正性を保護するといったオープンアクセス (OA) に関する選択肢を提供すること (OA オプション) を、私たちは支持しています。

詳細は以下の URL または QR コードで確認ください。

<https://www.science.org/content/page/open-access-aaas>



Science.org/journal/signaling

PUT YOUR RESEARCH OUT IN FRONT

Submit your research:
cts.ScienceMag.org

Science Signaling
AAAS

Twitter: @SciSignal
Facebook: @ScienceSignaling

COSMO BIO

抗体作製 ペプチド合成

コスモ・バイオの受託サービス

コスモ・バイオ札幌事業所のラボで製造しています

エピトープコンサルテーション

- 抗原選択
- キャリアコンジュゲーション
- コスモ・バイオのエピトープデザイン

ポリクローナル抗体作製

- ファースト抗体
- ファースト抗体プラス
- カスタマイズ抗体
 - ▶ 異種動物免疫プラン
 - ▶ 翻訳後修飾抗体作製

モノクローナル抗体作製

- レギュラープラン
- ギャランティープラン
ー マウス・ラット抗体／成果保証&成功報酬制
- アドバンスドプラン
ー ウサギ・ヒト抗体／迅速クローニング

エピトープマッピング

ペプチド合成

- ペプチド合成
ー 修飾品・合成難易度の高いペプチド合成にも対応
- AQUA グレードペプチド合成
ー タンパク質絶対定量用途の
安定同位体標識ペプチド合成
- 糖鎖ペプチド合成

カタログ品

- ペプチド
- 抗体



このサービスの
Web サイトへ



人と科学のステキな未来へ

コスモ・バイオ株式会社

お問い合わせ先

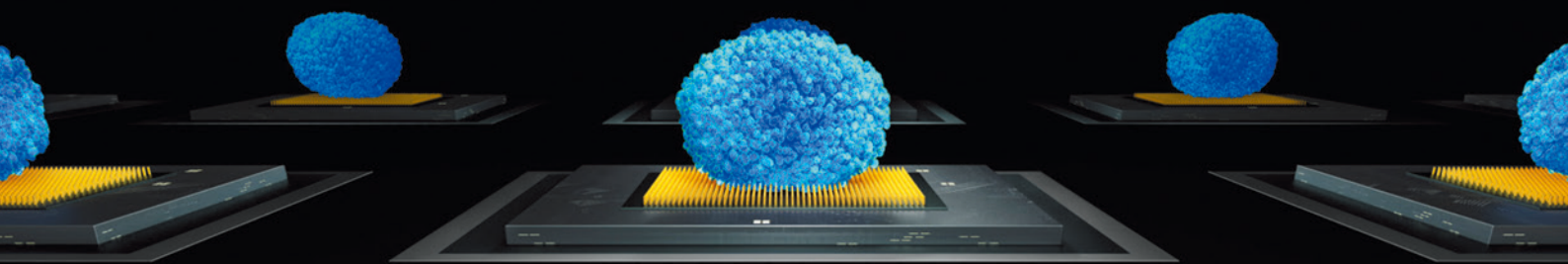
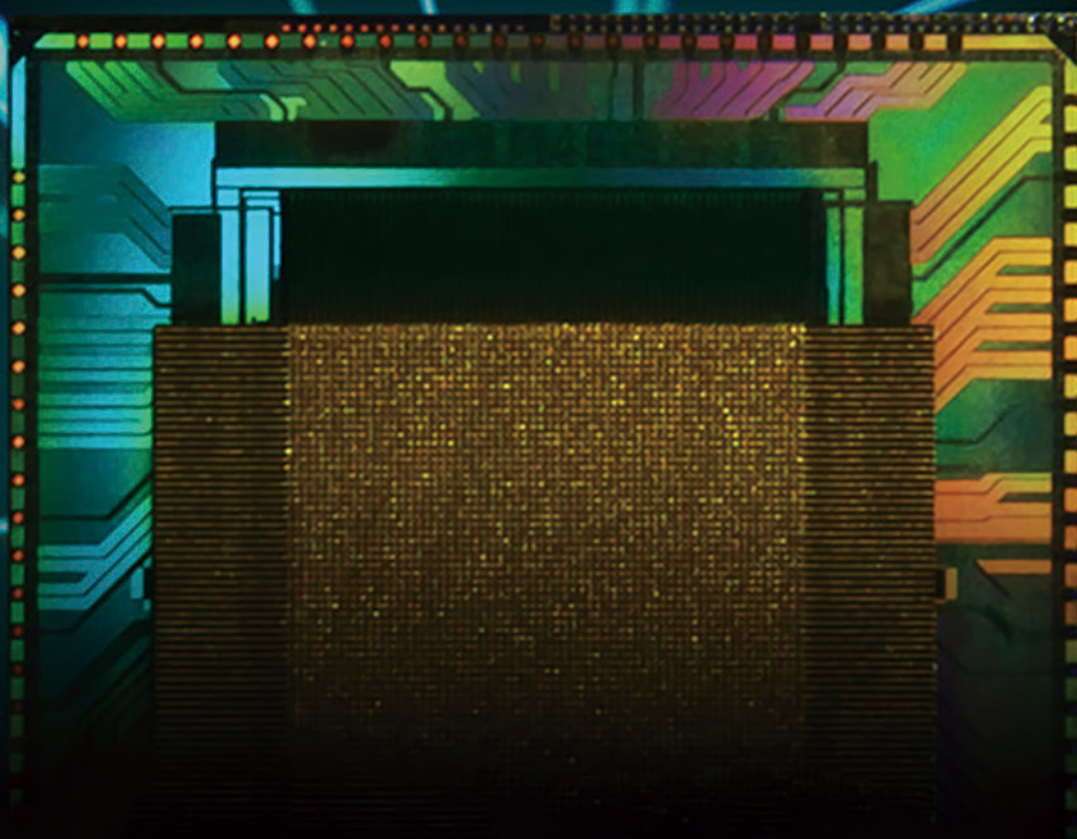
TEL : 0134-61-2301 FAX : 0134-61-2295

E-mail : peptide-ab@cosmobio.co.jp



高密度微小電極アレイシステム

High-Density Microelectrode Array System



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

製品詳細・見積・デモの
ご相談はこちらから





Scientist³
サイエンティスト キューブ

受託サービス マッチングプラットフォーム

Contract service matching platform
for researchers and suppliers

契約締結の効率化
Streamlining contract execution

全案件の一元管理
Centralized management of all contracted services

完全無料
Free registration and no usage fees



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

Scientist³の詳細は
サイエンティスト キューブ

🔍 Scientist3

