

アレルギー反応を引き起こす新たな誘導因子を発見

—死細胞から放出される DNA が炎症性 T 細胞の分化を誘導—

本研究成果のポイント

- DNA とヒストンあるいは抗菌ペプチドの複合体が T 細胞の活性化を増強
- DNA が炎症性 T 細胞の分化に必要な遺伝子群の発現を上昇させる
- 細胞外 DNA を標的としたアレルギー疾患の治療や予防への応用に期待

<概要>

齊藤隆教授(理化学研究所統合生命医科学研究センターグループディレクター)らのグループは、死細胞から放出される DNA がアレルギー反応を引き起こす炎症性 T 細胞[1]の分化を誘導することを発見しました。

私たちの身体には、自己と異物を見分け病原体を排除する免疫システムが備わっています。しかし、花粉などの病原体ではない異物に対して、免疫システムが過剰に反応すると、花粉症などのアレルギー疾患が発症します。アレルギーの発症にはヘルパー T 細胞[2]の 1 つ「Th2 細胞[2]」が、重要な役割を果たしています。抗原にさらされたことがない T 細胞(ナイーブ T 細胞[1])が花粉などの抗原に反応することで Th2 細胞に分化しますが、詳細な分化メカニズムは解明されていませんでした。

研究グループは核酸(DNA、RNA)が T 細胞の機能に及ぼす影響を調べたところ、自分の細胞由来の核酸が、ヒストン[3]または抗菌ペプチド[4]と複合体を形成することによって、T 細胞の活性化を増強することを見いだしました。核酸はこれまで、樹状細胞[5]などの自然免疫細胞だけに感知されると思われていましたが、T 細胞を直接活性化することが分かりました。さらに、核酸による刺激が、ナイーブ T 細胞から Th2 細胞への分化を強く促進することが分かりました。

生体内において DNA は、感染や炎症部位などの死細胞から放出されます。実際に、死細胞の存在下でヘルパー T 細胞の分化を解析したところ、死細胞から放出される DNA が Th2 細胞の分化を促進することが明らかになりました。

今回、自己の細胞由来の DNA がアレルギー反応を引き起こす原因物質の 1 つであることを明らかにしました。今後、アレルギー性疾患に対する新たな治療法の開発につながると期待できます。

<研究の背景>

私たちの身体には自己と異物を見分けて、異物を攻撃する免疫システムが備わっています。しかし、花粉やハウスダストなど異物ではあるが病原体ではない物質に対して免疫システムが過剰に反応すると、アレルギー疾患が誘導されます。アレルギー反応に重要な働きをするのが、ヘルパー T 細胞の 1 つ「Th2 細胞」です。抗原と接触したことがない T 細胞(ナイーブ T 細胞)が、花粉などの抗原と遭遇することによって、それぞれの抗原に対し特異的にアレルギーを誘導する Th2 細胞に分化します。

同様にナイーブ T 細胞から分化するヘルパー T 細胞に、「Th1 細胞[2]」があります。Th1 細胞は、細胞内に侵入・寄生する病原体の排除に重要な役割を担っています。樹状細胞などの自然免疫を司る細胞が、Toll 様受容

体(TLR)[6]によって、病原体に特有の成分を感知して活性化され、ナイーブ T 細胞を Th1 細胞へと分化させるのに重要であることが分かっています。しかし、ナイーブ T 細胞から Th2 細胞に分化する要因に関してはよく分かっていませんでした。

2007 年に研究グループは、Th1 細胞が TLR のリガンド[7]の一種のリポペプチド[8]によって直接活性化されることを報告注)しましたが、TLR のリガンドの一種である核酸が T 細胞の機能に直接及ぼす影響に関しては不明でした。そこで、共同研究グループはこの影響に関して検討しました。

注) Imanishi, T., et al. TLR2 directly triggers Th1 effector functions. J. Immunol. 178:6715-6719, 2007.

<研究内容>

共同研究グループは、TLR を活性化する病原体が持つ特有な配列の核酸を用いて、核酸が T 細胞の活性化に及ぼす影響を調べました。その結果、それらの核酸が T 細胞の活性化を増強することを見いだしました。しかし、予想に反してこれらの核酸による T 細胞の活性化は、TLR とは異なる未知の受容体を介していることが分かりました。さらに病原体に特有の配列を持った DNA (CpG)だけでなく、哺乳類の細胞にも存在するランダムな配列でも T 細胞の活性化が増強されました。次に哺乳類の細胞由来の核酸の効果を調べたところ、哺乳類細胞由来の核酸単独では T 細胞の活性化には効果がありませんでした。しかし、DNA の折りたたみに重要なタンパク質である「ヒストン」、あるいは炎症などによって放出される「抗菌ペプチド」などと複合体を形成した場合、これらの核酸は T 細胞に取り込まれ、T 細胞の活性化の増強が誘導されることが分かりました。さらに、これらの核酸による T 細胞の活性化が、ヘルパー T 細胞の分化に影響するかを調べました。すると、ナイーブ T 細胞から Th2 細胞への分化を強く促進することが分かりました。逆に、Th2 細胞と拮抗的な役割を果たす Th1 細胞への分化は核酸により抑制されることも判明しました。

生体内での核酸の源は死細胞と考えられています。そこで、死細胞の存在下でナイーブ T 細胞を活性化してヘルパー T 細胞の分化を解析した結果、Th2 細胞への分化が特異的に促進されました。この Th2 への分化は、DNA 分解酵素の存在下では観察されなかったことから、死細胞由来の DNA が Th2 細胞への分化に関与していることが明らかになりました(図 1)。花粉やハウスダストなどの抗原が体内に侵入し、炎症反応が起きることで多くの細胞死が誘導されます。このことから、死細胞から放出される DNA が炎症性の Th2 細胞への分化を強く促していることが示唆されました。

また、DNA による Th2 細胞への分化のメカニズムについて、遺伝子レベルで調べました。その結果、Th2 細胞への分化に関与する遺伝子群(GATA-3、IL-4 など)の発現を抑制する転写因子 T-bet の発現が、DNA の刺激によって強く抑制されることを見いだしました。つまり、DNA の刺激によって Th2 細胞への分化に必須の転写因子 GATA-3 や Th2 細胞に特徴的なサイトカイン[9](IL-4、IL-5、IL-13 など)の発現上昇が誘導されることを明らかにしました(図 2)。

以上から、死細胞から放出される DNA を T 細胞が感知し、Th2 細胞の分化に必要な遺伝子群の発現スイッチをオンにすることによって誘導されることが明らかになりました。

<今後の期待>

花粉症などのアレルギー疾患は国民の約1/3もが罹患している現代病の1つですが、その発症のメカニズムに関しては未解明の部分が多いままでした。今回の成果により、死細胞から放出される DNA が、アレルギーを引き起こす Th2 細胞の誘導に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。今後、細胞外の DNA を標的にしたアレルギー疾患の治療法および予防法の開発に発展する可能性が考えられます。また、T 細胞に特異的と思われる DNA センサーの解明は、アレルギー疾患の予防法・治療法の開発に新たな手掛かりを与えることが期待され、大きな課題になると考えられます。

<掲載論文・雑誌>

- Takayuki Imanishi, Chitose Ishihara, Mohamed El Sherif Gaderhaq Badr, Akiko Hashimoto-Tane, Yayoi Kimura, Taro Kawai, Osamu Takeuchi, Ken J. Ishii, Shun-ichiro Taniguchi, Tetsuo Noda, Hisashi Hirano, Frank Brombacher, Glen N. Barber, Shizuo Akira, and Takashi Saito.
“Nucleic acids sensing by T cells initiates Th2 cell differentiation”
- *Nature Communications* オンライン版に 2014 年 4 月 10 日(英国時間 午前 10 時)に掲載

<補足説明>

[1] 炎症性 T 細胞、ナイーブ T 細胞

T 細胞は胸腺で成熟化(分化)し、末梢リンパ組織に移動する免疫制御を司る細胞。炎症性 T 細胞とは、炎症・疾患を誘導する T 細胞のことをまとめて指す。ナイーブ T 細胞とは、抗原にさらされたことのない T 細胞。

[2] ヘルパーT 細胞、 Th2 細胞、Th1 細胞

ヘルパーT 細胞とは、抗原にさらされたことがないナイーブ CD4 陽性 T 細胞が、抗原刺激を受けることにより活性化され機能分化した T 細胞の総称。Th1 細胞や Th2 細胞などがある。病原体の種類や抗原の種類に応じて適切なエフェクターヘルパーT 細胞に分化することが知られている。Th1 細胞は、細胞内に寄生する細菌やウイルスなどの病原体の排除を促すエフェクターヘルパーT 細胞の一種。抗原提示細胞上の病原体センサーToll 様受容体の活性化により産生されるサイトカインが Th1 細胞の分化に必要と考えられている。Th2 細胞は元来、細胞外に寄生する寄生虫などの排除を誘導するエフェクターヘルパーT 細胞だが、花粉やハウスダストなどの異物に対してもアレルギー反応を誘導することが知られている。T-bet と GATA-3 は Th1 細胞と Th2 細胞それぞれの分化に必須の転写因子で、相互に機能を抑制し合うことが知られている。従って、Th1 細胞が活性化されている時は Th2 細胞の分化は抑制され、その逆も同じで、相互に拮抗し合った関係にある。

[3] ヒストン

真核生物でゲノム DNA に結合して染色体の構造を作るのに重要なタンパク質群。ヒストン H1、H2A、H2B、H3、H4 の 5 種類が知られている。さまざまな場所でメチル化、アセチル化、リン酸化など多種類の化学的修飾を受け、それにより遺伝子の働きが制御される。

[4] 抗菌ペプチド

抗菌活性を持つ数十個のアミノ酸から成る短いペプチドの総称。上皮細胞をはじめ、免疫系の細胞によっても産生され、腸管内腔側などの粘膜面には大量に存在して生体防御機構の一翼を担っている。ディフェンシンやリゾチームなどさまざまな種類が存在し、異なった抗菌作用を持つ。最もよく研究が進んでいるディフェンシンの抗菌機序は、陽性に荷電したディフェンシン分子が、負に荷電した細菌の細胞膜に貫入することで、細胞膜に穴を開けるなどして細菌を殺すことによる。LL37 は、陽性に荷電した抗菌ペプチドで、核酸と結合し、複合体を形成する。

[5] 樹状細胞

樹状突起を持つ白血球。微生物の排除や異物の情報を T リンパ球に伝える細胞(抗原提示細胞)として働き、免疫反応の本質的な司令塔としての役割を担っている。

[6] Toll 様受容体(TLR)

自然免疫細胞(樹状細胞やマクロファージなど)の細胞膜に局在する受容体タンパク質で、さまざまな病原体由来の分子を認識して迅速な自然免疫応答を誘導する。TLR の活性化は、自然免疫機能に誘導だけではなく、その後の抗原特異的な獲得免疫の活性化を誘導・調節する。

[7] リガンド

特定の受容体に対して特異的に結合し、受容体を活性化する物資の総称。

[8] リポペプチド

細菌の細胞壁を構成する成分の 1 つで、病原体に特有の物質として Toll 様受容体 2 により認識される。

[9] サイトカイン

細胞間の情報伝達物質として放出されるタンパク質の総称。Th2 細胞が産生し、アレルギーに関与するサイトカインとして IL-4、IL-5、IL-13 などが知られている。

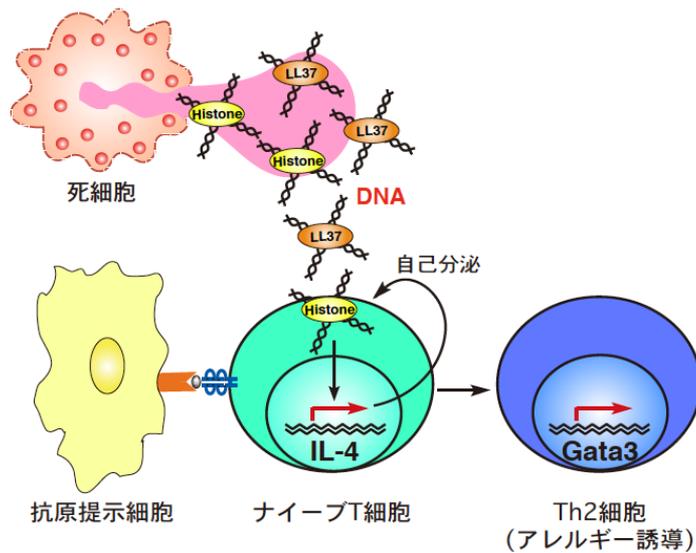


図1 死細胞から放出されるDNAによるTh2細胞の誘導

炎症反応に伴い生じた死細胞から放出されたDNAがヒストンあるいは抗菌ペプチドと複合体を形成することにより、ナイーブT細胞に取り込まれ、IL-4の産生を介して、Th2細胞への分化を誘導する。

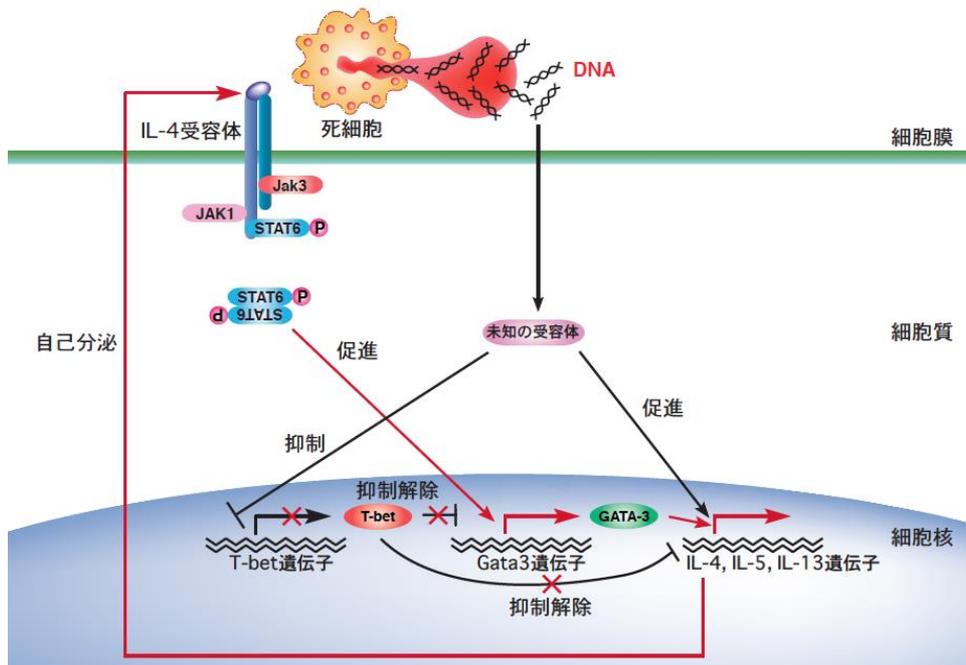


図2 DNAによるTh2細胞分化の分子メカニズム

T細胞に取り込まれたDNAは未知の受容体を介して、Th1細胞の誘導に重要なT-betの発現を抑制する。それに伴って、T-betによるTh2関連遺伝子の発現抑制が解除され、Th2細胞の分化に重要なGATA3やIL-4などの発現が上昇し、Th2細胞への初期の分化が確立される。自ら産生したIL-4によってさらにGATA3、Th2サイトカインの発現が上昇し、Th2細胞への分化が進む。