



2016年1月26日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

間葉系幹細胞（MSC）が免疫性線維化の原因であることを発見 - 骨髄移植による重篤な合併症、GVHD の予防法につながる成果 -

慶應義塾大学医学部眼科学教室（坪田一男教授）と同生理学教室（岡野栄之教授）は、自己免疫疾患（注1）モデルマウスを用いて、自己免疫疾患によって生じる強皮症（注2）などの線維化疾患（注3）の病態を引き起こす細胞源が、骨髄に存在する間葉系幹細胞（注4:以下 MSC）であることを発見しました。

骨髄幹細胞には造血幹細胞（注5）と MSC があります。今まで、骨髄移植の合併症による自己免疫疾患のような病態は、ドナーの造血幹細胞から分化した T 細胞やマクロファージによって引き起こされると考えられてきましたが、本研究では、ドナー（移植元マウス）の造血幹細胞ではなく MSC が、移植後にレシピエント（移植先マウス）の T 細胞を自分の細胞に対して過って反応するように変化させ、自己免疫疾患のような病態を引き起こすことをつきとめました。

骨髄移植は、血液悪性疾患に対する根治療法として広く行われていますが、骨髄移植の重篤な合併症である移植片対宿主病（注6:GVHD）の予防法は無く、治療に対する大きなリスクとなっていました。本研究の成果によって、線維化をきたすさまざまな自己免疫疾患の病態解明と新規治療法の開発につながるるとともに、GVHD の予防法を開発できる可能性も考えられます。

本研究成果は 2016 年 1 月 26 日に「eLife」オンライン版に公開されます。

1. 研究の背景

全身の線維化は、自己免疫疾患が持つ特徴の 1 つで、免疫系（注7）が自己の細胞を異物と誤って認識し、体の結合組織を攻撃することによって生じます。T 細胞をはじめとした免疫担当細胞が結合組織に集積して、特に強皮症では皮膚硬化をきたします。そして、肺や他の内臓の臓器に障害を与えることもあります。しかしこれまで、何が個体の結合組織に T 細胞を集積させるのか不明な部分がありました。

免疫系はまず、細胞表面蛋白を自己と認識します。これには主要組織適合抗原と呼ばれる一群の細胞表面膜蛋白が主要な役割を果たしていますが、細胞表面膜蛋白にはこの他にもマイナー組織適合抗原（注8）と呼ばれる別の蛋白も存在します。

今回用いた強皮症モデルマウスでは、ドナー（B10.D2 マウス）とレシピエント（BALB/c マウス）の細胞は、主要組織適合抗原は一致しているものの、マイナー組織適合抗原は不一致であるマウスの組み合わせを使っています。その結果、ドナー骨髄幹細胞がレシピエント体内で過剰な免疫応答を引き起こし、強皮症に極めて類似した所見を呈します。

このモデルマウスで自己免疫疾患の線維化がどのように発症するか病態を追究するために、ドナー骨髄幹細胞の中から新鮮造血幹細胞と新鮮 MSC を分離して、培養をせずにレシピエントへ移植して多方面から検証しました。MSC がレシピエントにおいて、異常な免疫応答を引き起こすか否か、全身線維化に関わるか否かを追究しました。

2. 研究の概要と成果

MSC が線維化病態の中心的役割を果たす線維芽細胞の細胞源であることを特定
 マウス MSC と造血幹細胞を培養せずに直接分離し、強皮症モデルマウスに骨髓幹細胞をさまざまな組み合わせで移植し、その動態を調べました(図1)。その結果、ドナーの新鮮 MSC を移植した時のみにレシピエントにおいて強皮症のような炎症および線維化を起こすことを各臓器で示しました。

ドナーMSC の標的臓器への移動

蛍光色素 (GFP) で緑色に標識された B10.D2 マウスの MSC を移植したのち、レシピエントの標的組織におけるドナーMSC 由来線維芽細胞の集積を確認しました。また、自己免疫疾患の標的臓器の1つである涙腺の培養線維芽細胞にも、ドナー由来 MSC を多数確認しました。さらに、T細胞とドナーMSC の相互作用の局在を示しました。

ドナーMSC との相互作用によってレシピエント T細胞は自己の細胞を異物として認識する

ドナーMSC 移植後のレシピエント T細胞を、胸腺がないために T細胞が作られない突然変異系統のマウスであるヌードマウスに Adoptive transfer (注 9: 養子移入) をしたところ、強皮症に類似した炎症と線維化が引き起こされました。これによって、T細胞が自己免疫疾患を引き起こすように教育されたことが判明しました。

MSC 除去により標的臓器線維化を抑制

骨髓幹細胞からドナーMSC を除去して移植した結果、涙腺、結膜、肺、肝臓、皮膚などでの標的臓器での線維化病変が抑制されることが確認されました。

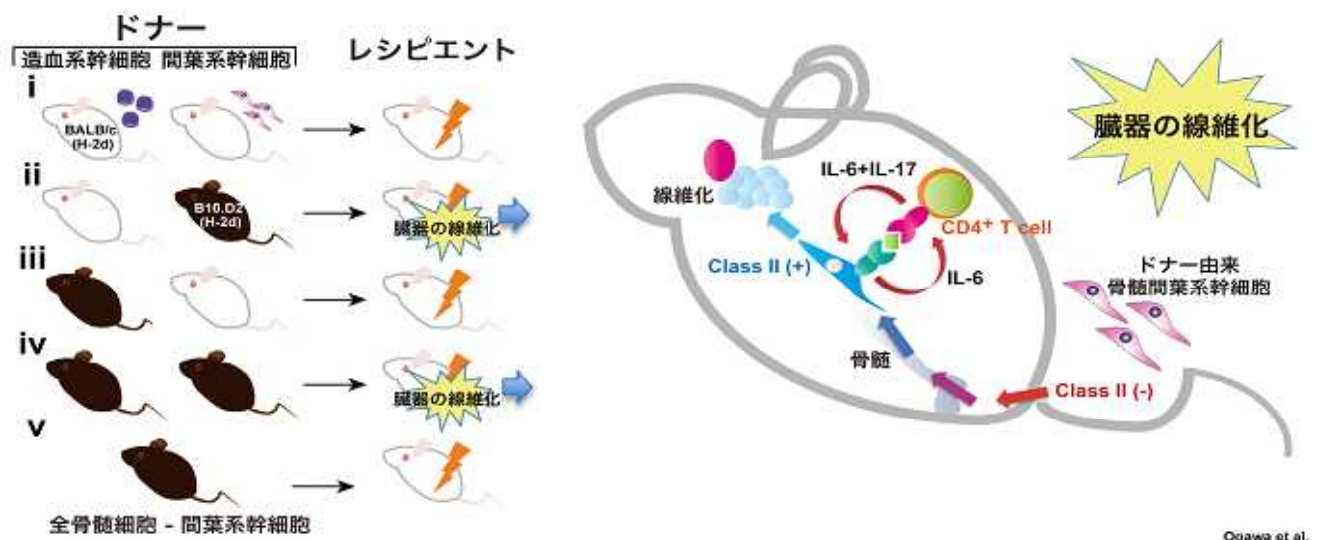


図1. 骨髓幹細胞の様々な組み合わせによる移植により臓器の線維化を検証

- i. レシピエント (白マウス) の造血幹細胞 (HSC) と MSC を単離してレシピエントに移植すると臓器線維化は生じません。
- ii. レシピエント HSC とドナー (黒マウス) MSC を単離してレシピエントへ移植すると強皮症類似の臓器線維化が出現しました。
- iii. ドナーHSC とレシピエント MSC を単離して移植しても臓器線維化は生じませんでした。
- iv. ドナーHSC とドナーMSC を単離して移植すると強皮症類似の臓器線維化が出現しました。
- v. ドナー全骨髓幹細胞からドナーMSC を除去すると臓器線維化が抑制されます。

Class II(+): 主要組織適合抗原 クラス II の発現

3. 研究の意義・今後の展開

本研究成果は、自己免疫疾患による肺線維症、肝硬変、強皮症などの線維化疾患の病態解明と新規治療法の開発へ道を開く可能性を秘めています。さらには、悪性血液疾患に対して行われる骨髄移植の治療成績の向上に結びつく手がかりとなり、医学的な意義は大きいと考えます。

4. 特記事項

本研究は、MEXT/JSPS 科研費 18591932, 20592058, 23592590、日本女医会学術研究助成 2009, 2014、日本医師会医学研究助成 2010、MEXT/JSPS グローバル COE プログラム（幹細胞医学のための教育研究拠点）によりサポートされたものです。

5. 論文について

タイトル（和訳）：“MHC-compatible bone marrow stromal/stem cells trigger fibrosis by activating host T cells in a scleroderma mouse model ”

（MHC 一致ドナー間葉系幹細胞が強皮症マウスモデルにおいて
宿主の T 細胞を活性化することにより自己免疫性線維化を引き起こす）

著者名：小川葉子^{*}、森川暁^{*}、岡野栄之、馬淵洋、鈴木禎史、谷口智恵、佐藤幸男、向井慎、
谷口紗織、稲葉隆明、岡本真一郎、河上 裕、坪田一男、松崎有未^{**}、榛村重人^{**}

（^{*};equal first authors and ^{**};equal corresponding authors）

掲載誌：「eLife」オンライン版

【用語解説】

（注 1）自己免疫疾患

何等かの遺伝的、環境因子により、免疫担当細胞が自己の組織を誤って認識し 過剰な免疫応答が自分の組織を障害することによって生じる疾患です。強皮症、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、外分泌腺が特に障害されるシェーグレン症候群、などがあります。本研究で用いたモデルマウスでは、マウスの骨髄幹細胞を移植することで、自己免疫疾患である強皮症（注 2）のような臓器線維化を主体とした病態を発症することが知られています。

（注 2）強皮症

線維化と血管内皮障害を特徴とする、原因不明の自己免疫疾患です。自己免疫異常が病態形成に関与していると推察されています。

（注 3）線維化疾患

線維化は、体を支える組織を構成する結合組織が過剰に増殖する現象です。免疫担当細胞や線維芽細胞の活性化、増殖により結合組織に過剰な膠原線維と細胞外器質の沈着が生じ組織が固くなって臓器の機能不全が生じます。線維化疾患には肝硬変、腎硬化症、肺線維症などがあります。現在、線維化に対する良い治療法がなく、新しい治療法が望まれています。

（注 4）間葉系幹細胞（MSC）

間葉系幹細胞は、間葉系に属する骨、軟骨、脂肪細胞への分化能と自己複製能を持つ未分化細胞です。間葉系幹細胞は皮膚や脂肪にも存在することが示されていて、由来組織により特性が異なります。骨髄間質細胞が分化誘導されることにより、間葉系に属する細胞（骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞など）への分化能を持っています。

（注 5）造血幹細胞

すべての血液細胞を作りだすことができる分化能と自己複製能を持つ未分化細胞。間葉系幹細胞とともに骨髄幹細胞のうちの 1 つ。造血幹細胞からの分化により T 細胞、B 細胞などのリンパ系細胞と赤血球、顆粒球、巨核球などの骨髄系細胞に分かれます。

(注6) 移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease: GVHD)

血液悪性疾患等の根治療法としての造血幹細胞移植の後に生じる、晩期合併症のうちの1つ。GVHDとドナー(造血幹細胞提供者)の移植片とレシピエント(移植希望者)の細胞、または組織との間に生じる免疫応答で、眼、口腔、肺、皮膚、腸管、肝臓が標的臓器となります。

(注7) 免疫系

免疫をつかさどるシステムのことで、人体の自己にとっての異物を非自己と認識し排除するシステムです。免疫担当細胞とリンパ器官をはじめとする複雑なネットワークから構成されています。免疫担当細胞から作られる抗体や、サイトカインも免疫系の大切な構成因子です。免疫細胞は骨髄中の造血幹細胞から分化し、骨髄系前駆細胞およびリンパ系前駆細胞に分化します。間葉系幹細胞も免疫系を強めるものと弱めるものがあるとされています。

(注8) マイナー組織適合抗原

組織適合抗原の1つです。T細胞に抗原を提示するための膜蛋白のうち主要組織適合抗原以外のもので、多くは免疫系とは無関係の分子に由来します。遺伝子の突然変異に起因するとされています。これらの分子が細胞内で酵素分解されそのペプチドが細胞膜表面のMHCに結合して細胞表面に結合するとされています。

(注9) Adoptive transfer (養子移入)

ある特定の生理機能を持つ細胞集団を、その機能を欠いている個体に移植して、長期的に機能を獲得させること。ある抗原に刺激されて免疫状態にある個体から得られたリンパ球を未感作個体へ移植することによって後者を免疫状態に導くことが例に挙げられます。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部眼科学教室
特任准教授 小川 葉子(おがわ ようこ)
准教授 榛村 重人(しんむら しげと)
TEL: 03-5363-3972 FAX: 03-5363-3974
E-mail: yoko@z7.keio.jp
E-mail: shige@z8.keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課
(担当: 吉岡、三船)
〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612
E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>