

M20250331\_02\_Chicago

[ピース](#)キーパー細胞、感染時に自己免疫から体を保護

シカゴ大学の新しい研究は、特別に訓練された免疫細胞の集団が、他の免疫細胞が自分自身を攻撃するのを防ぐことによって平和をどのように保っているかを示している。

感染中、免疫系は、侵入した細菌やウイルスによって発現する外来抗原と、体の細胞によって発現する自己抗原を区別する必要がある。そうしないと、免疫系が誤って自身の細胞を攻撃し、組織に永続的な損傷を与え、長期的な病気を引き起こす可能性がある。

シカゴ大学の新しい研究は、特別に訓練された免疫細胞の集団が、他の免疫細胞が自分自身を攻撃するのを防ぐことによって平和をどのように保っているかを示している。

Science 誌に掲載されたこの研究は、感染時の免疫調節についての理解を深め、自己免疫疾患を予防または回復させるための介入の基盤を提供する可能性がある。

白血球のいくつかのグループは、免疫応答の調整に役立つ。樹状細胞は、外来病原体からタンパク質を取り込み、抗原と呼ばれるペプチドに切り刻み、その表面に表示する。CD4+の従来のT(Tconv)細胞、すなわちヘルパーT細胞は、樹状細胞によって提示されたペプチドを検査する。ペプチドが外来抗原である場合、T細胞は数が多く増殖し、病原体を根絶することに特化した活性化状態に変化する。樹状細胞が「自己ペプチド」、つまり体自身の組織からのペプチドを運んでいる場合、T細胞はレイオフすることになっている。

自己免疫応答中、ヘルパーT細胞は外来ペプチド抗原と自己ペプチドを適切に区別せず、何があっても攻撃を開始する。これを

防ぐために、CD4+制御性 T 細胞(Treg)細胞と呼ばれる別の T 細胞群が介入し、Tconv 細胞からの友軍の発砲を防ぐことになっている。

「それら(Treg 細胞)は平和維持細胞と考えることができる」と、UChicago の病理学教授であり、新しい研究の上級著者である Pete Savage Ph.D は述べている。制御性 T 細胞は明らかにほとんどの場合、その仕事をうまくこなすが、Savage によると、それらがいつ介入してヘルパー T 細胞が自己免疫反応を開始するのを防ぐべきか、そしていつ抑制して感染と戦うべきかをどのように知っているのかは明らかではなかった。

そこで、Savage と同氏のチームは、Savage の研究室の元大学院生で、現在はマサチューセッツ工科大学(MIT)のポスドクフェロー、David Klawon, Ph.D が率いるチームで、この分野では自己非自己識別として知られる免疫系の特性を探求したいと考えていた。T 細胞は、免疫系の特殊な器官である胸腺(thymus)で産生される。発生中、Treg 細胞は、体内の自己ペプチドを含む特定のペプチドを認識するように訓練される。樹状細胞が自己ペプチドを提示すると、それらを見つけるように訓練された Treg 細胞が介入して、ヘルパー T 細胞が引き起こされるのを阻止する。

この研究のために、Savage と Klawon は、共同筆頭著者で MIT の大学院生 Nicole Pagane、マサチューセッツ総合病院、マサチューセッツ工科大学(MIT)、ハーバード大学の Ragon 研究所の共同責任著者である Harikesh Wong、国立衛生研究所の Ron Germain と緊密に協力して研究を行った。

T 細胞特異性は、チームが自己非自己識別に決定的な違いをもたらすことを発見したものである。研究チームは、前立腺の単一の自己ペプチドに特異的なマウスの Treg 細胞を実験的に枯渇させた。感染していない健康なマウスでは、この変化は前立腺に対

する自己免疫を引き起こさなかった。しかし、チームが前立腺自己ペプチドを発現する細菌をマウスに感染させたところ、一致する前立腺特異的 Treg 細胞が存在しないため、前立腺反応性ヘルパーT 細胞が引き起こされ、前立腺に自己免疫が導入された。

しかし興味深いことに、この変化は、ヘルパーT 細胞が外来ペプチドに応答して細菌感染を制御する能力を損なわなかった。

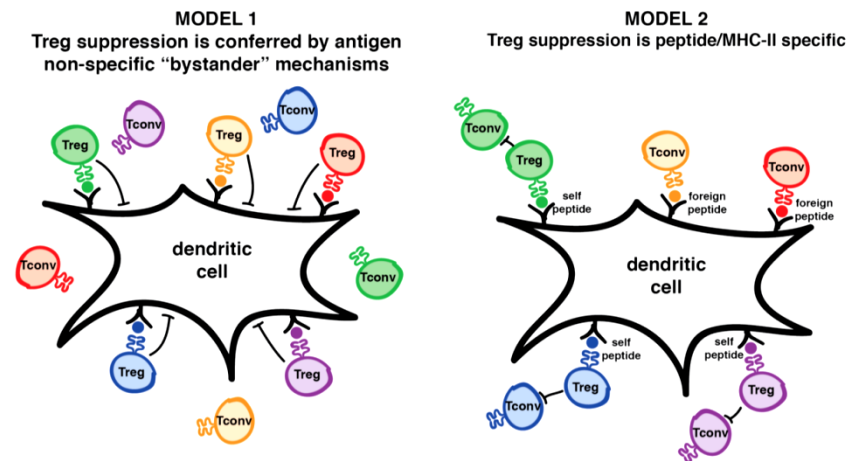
「それはT 細胞のドッペルゲンガー集団のようなものだ。自己を攻撃することで病気を誘発する可能性のあるCD4 ヘルパー細胞は、これらの平和維持軍の Treg 細胞と同等の一致する集団を共有している。単一の自己ペプチドに反応する Treg 細胞を切除すると、その自己ペプチドに反応するヘルパーT 細胞は制御されなくなり、自己免疫を誘導した」と Savage は説明している。

自己免疫疾患の根本的な原因は、遺伝、環境、生活習慣、免疫系の複雑な相互作用である。免疫学分野における古典的で従来の考え方は、免疫系が自己ペプチドに反応するヘルパーT 細胞を体内にパーズすることで自己非自己識別を確立し、それによって自己免疫を予防するという考えを推進した。Savage によると、この研究はパーズが非効率的であり、Treg 細胞による特異性マッチングも同様に重要である可能性があることを示している。

「特異性が重要であり、完全に健康な免疫システムのためには、これらのドッペルゲンガーTreg 細胞の良好なコレクションが必要であるという考えだ」(Savage)。免疫系が十分な適合性 Treg 細胞を生成する限り、感染に対する反応に影響を与えることなく自己免疫反応を防ぐことができる。

「それは、自己非自己差別の概念をひっくり返すようなものである。

自己抗原に反応するヘルパーT細胞をすべて削除する代わりに、これらのTregピースキーパー細胞を十分に生成するだけである」とSavageは話している。



図

従来のモデルでは、近くにある Treg 細胞が自己免疫応答を予防できることが示されているが、新しい研究では、Treg 細胞が Tconv 細胞の「ドッペルゲンガー」に特異的に適合することが示されている。(Pete Savage)