



α9 インテグリンによるリンパ球移出の調節機構を解明

研究成果のポイント

- ・リンパ管内皮細胞上の α9 インテグリン^{※1}による炎症の所属リンパ節からのリンパ球移出誘導の仕組みを明らかにした。
- ・α9 インテグリンを標的とした炎症性疾患の治療薬の開発が期待される。

研究成果の概要

多発性硬化症などの自己免疫疾患は、所属リンパ節内で T 細胞が抗原を認識することによって活性化し、標的組織に到達することで病気を引き起こすと考えられています。リンパ節の「出口」にある髄洞・皮質洞リンパ管内皮細胞は α9 インテグリンを発現していますが、その役割は明らかではありませんでした。私たちは髄洞・皮質洞近傍には α9 インテグリンに対する結合分子の一つ、テネーシン C^{※2}が存在しており、これらの相互作用を抗体阻害することによって CD4 T 細胞の細胞移出が抑制され、炎症細胞が標的器官に到達できず、所属リンパ節に留まることを明らかにしました。さらに、マウス胎児から単離したリンパ管内皮細胞を用いて、リンパ管内皮細胞上の α9 インテグリンの役割を検討した結果、テネーシン C で刺激することによってリンパ節からの細胞移出に重要な因子であるスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) ^{※3}の分泌が誘導されることが明らかになりました。また、抗 α9 インテグリン抗体を多発性硬化症の実験モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) に予防的投与を行うことにより EAE 症状が軽減されることが分かりました。以上の成果は α9 インテグリンを標的としてリンパ球の動態を調節することによる炎症性疾患の新規治療法に繋がる可能性を示しています。

論文発表の概要

研究論文名 : Integrin α9 on lymphatic endothelial cell regulates lymphocyte egress (リンパ管内皮細胞上の α9 インテグリンによるリンパ球移出の調節)

著者 : 伊藤甲雄, 上出利光, 森本純子, 松井 裕, 黒滝大翼, 金山剛士, 高岡晃教 (北海道大学遺伝子病制御研究所), 木原章雄 (北海道大学大学院薬学研究院), 石井 優, Szandor Simmons (大阪大学免疫学フロンティア研究センター), Dean Sheppard (カリフォルニア大学サンフランシスコ校)

公表雑誌 : Proceedings of the National Academy of Sciences (米国科学アカデミー紀要)

公表日 : 日本時間 (現地時間) 2014 年 2 月 11 日 午前 5 時 (米国東部時間 2 月 10 日午後 3 時)

研究成果の概要

(背景)

リンパ球は絶えず全身を循環することにより、体内に侵入してきた抗原を迅速に認識・排除します。

リンパ系はこれらリンパ球の導管として働くことで全身の免疫監視機構を担っています。 $\alpha 9$ インテグリンはリンパ管内皮細胞に発現し、その遺伝子欠損マウスはリンパ管の弁の機能異常を示して、出生後早期に死亡することからリンパ管の機能における $\alpha 9$ インテグリンの重要性が推測されていましたが、成体における機能は十分に解明されていませんでした。そこで本研究ではリンパ管内皮細胞上の $\alpha 9$ インテグリンの機能解析を行いました。

(研究手法)

私たちは生体内での機能解析のためにマウスの $\alpha 9$ インテグリンに対する阻害抗体を樹立しました。炎症における機能解析のために完全フロイントアジュバントにより炎症を誘導したマウスに抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体を投与し、リンパ節の組織学的な解析を行いました。また、リンパ管内皮細胞の詳細な機能解析のためにマウス胎児からリンパ管内皮細胞を単離して、テネーシン C による刺激を行い、その後の応答を解析しました。

(研究成果)

インテグリンは分子との結合によって機能を示すことから、初めにリンパ節内での $\alpha 9$ インテグリンとその結合分子の局在を解析しました。その結果、 $\alpha 9$ インテグリンを発現するリンパ管内皮細胞の近傍にはテネーシン C が存在していることが分かりました。この結果は、リンパ節内で $\alpha 9$ インテグリンとテネーシン C が結合することで、リンパ管内皮細胞の機能調節を行っている可能性を示唆しています。この相互作用を阻害するために抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体を投与すると、リンパ節の髄洞・皮質洞が空洞化することを見出しました。(図 1 参照) この現象はリンパ球がリンパ節外に出て行く (=「移出」) を阻害したときに特徴的に見られる現象であることから、抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体は細胞移出を阻害する効果があると考えられました。さらに、単離したリンパ管内皮細胞を用いた解析から $\alpha 9$ インテグリンに対する結合分子、テネーシン C で刺激することによってリンパ球移出に重要な因子であるスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) の分泌が誘導されることを明らかにしました。また、この細胞移出の阻害が炎症性疾患に対して治療効果を持つかを検討するため、多発性硬化症の動物モデルに対して抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体の投与を行いました。その結果、抗体投与によって、臨床症状が緩和されることが分かりました。

(今後への期待)

リンパ節における T 細胞の抗原認識・活性化後の細胞移出は、様々な炎症性疾患に共通した重要な現象であることから、 $\alpha 9$ インテグリンの阻害は炎症性疾患の治療標的として有用であることが期待されます。さらに、本研究では $\alpha 9$ インテグリンの阻害は所属リンパ節からの細胞移出を阻害しますが、非所属リンパ節からの細胞移出には影響しない、という結果が得られています。この結果は全身のリンパ球循環すなわち免疫監視を保ちながら、抗原認識した炎症細胞の標的器官への到達を妨げるといった副作用の少ない新しい炎症疾患の治療法として期待されます。(図 2 参照)

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学遺伝子病制御研究所 特任助教 伊藤甲雄 (いとうこうゆう)

TEL : 011-706-5120 FAX : 011-706-7542 E-mail : ito@igm.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://www.igm.hokudai.ac.jp/bunmenn/index.html>

<用語説明>

※1 α 9 インテグリン

細胞膜貫通型タンパク質。これまでに 18 種類の α 鎖と 8 種類の β 鎖が同定されており、アミノ酸配列の相同性や、結合分子の類似性からいくつかの亜群に分類される。 α 9 インテグリンは α 4 インテグリンと共に独立したサブファミリーに分類されている。

※2 テネーシン C

細胞外マトリックスタンパク質のひとつ。 α 9 インテグリンに対する結合領域を持つ。

※3 スフィンゴシン 1 リン酸 (S1P)

細胞膜のスフィンゴミエリンから合成される。多くの細胞では分解酵素の活性が高く、細胞外に分泌されないが、血小板や赤血球、リンパ管内皮細胞など一部の細胞は細胞外に分泌できる。これにより、血中やリンパ液中では S1P の濃度が高く、リンパ器官では低くなり、この濃度勾配によって T 細胞等のリンパ球はリンパ器官から移出し、全身を循環することができる。

[参考図]

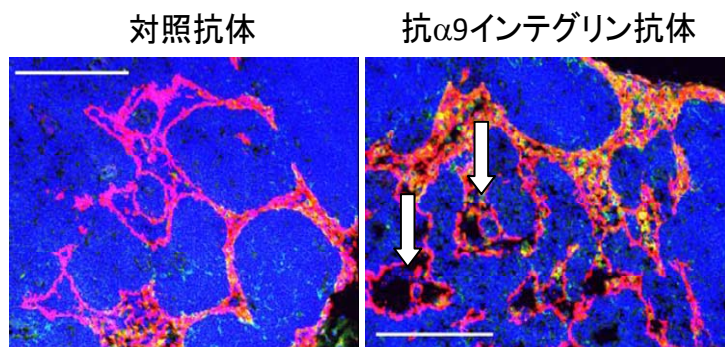


図1. 抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体の投与によるリンパ節髄洞・皮質洞の空洞化

対照抗体,あるいは抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体を投与したマウスに完全フロイントアジュバントを投与して,6日目にリンパ節の免疫組織化学像。

髄洞・皮質洞(赤及び黄の染色)を通過してリンパ球(青の染色)はリンパ節外に移出します(左:対照群)。一方で抗 $\alpha 9$ 抗体投与(右)により細胞移出が阻害されるため,空洞化(↓)が見られる。

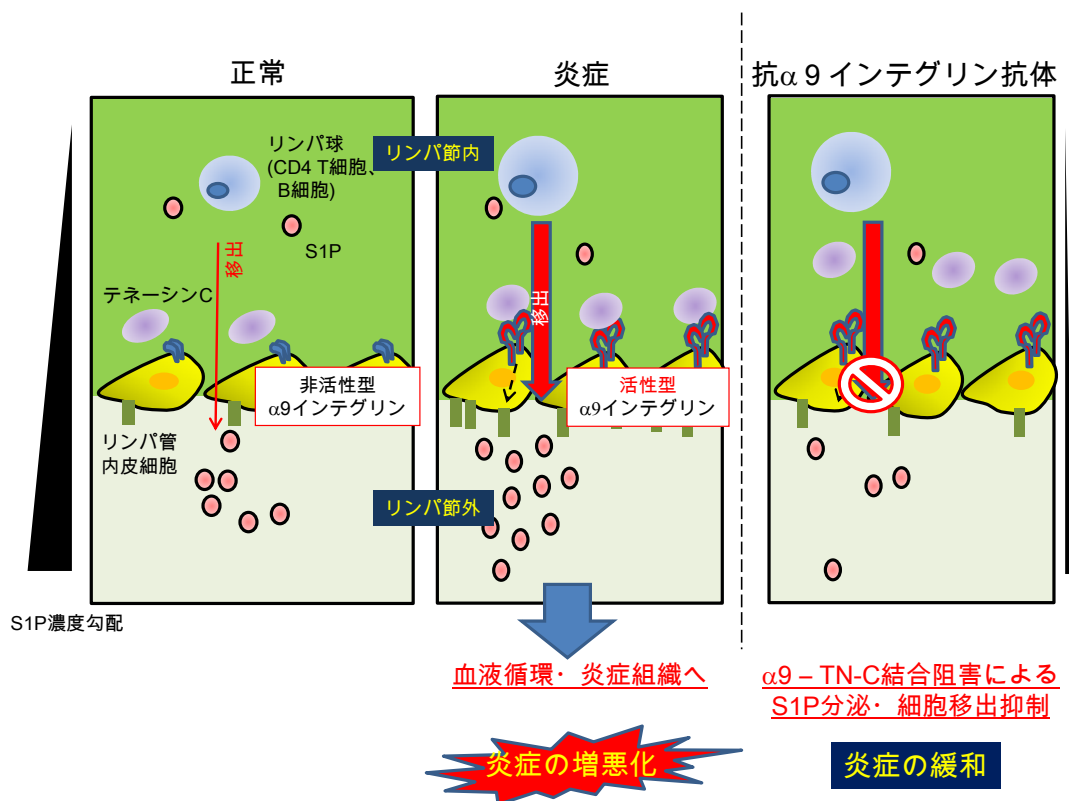


図2. 所属リンパ節リンパ管内皮細胞は $\alpha 9$ インテグリン-テネーシンCの相互作用を介してスフィンゴシン1リン酸(S1P)を分泌し,リンパ球の移出に寄与する。

炎症によってリンパ節のリンパ管内皮細胞 $\alpha 9$ インテグリンが活性化し,テネーシンCとの結合性が増加する。これによってS1Pの分泌が増加し,リンパ球がリンパ節外に移出する。抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体はこの相互作用を阻害することによりS1Pの分泌を抑制し,細胞移出を低下させる。一方,正常なリンパ節ではインテグリンが非活性型であるためにテネーシンCとの親和性が低く,抗 $\alpha 9$ インテグリン抗体による効果は認められなかった。