

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：29-2B

課題名：自然リンパ球の解析に基づいた成育期慢性炎症性疾患の新規治療標的創出

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター研究所
(所属・職名) 免疫アレルギー・感染研究部アレルギー研究室 森田 英明

(研究成果の要約) 本研究では、成育期における自然リンパ球の解析基盤を確立し、これら解析を通じて成育期慢性炎症性疾患の新規治療標的を創出することを目的とする。本年度は、成育期の健常小児における自然リンパ球を含む免疫細胞の動態を、13歳児の末梢血および臍帯血を用いて検討した。その結果、臍帯血では13歳児と比較して自然リンパ球の数が多いことを見出した。また、ダニ抗原に反応するアレルギー性鼻炎患者で、抗原特異的免疫療法に反応する治療反応群では治療後に2型自然リンパ球が有意に減少すること IL-10 を産生する自然リンパ球が増加することを見出した。

1. 研究目的

アレルギー性疾患、炎症性腸疾患、自己免疫疾患、内分泌代謝性疾患を含む慢性炎症性疾患が、先進国を中心に増加しており、社会的な問題となっている。従来の治療法は、症状の軽減に一定の効果を示すものの、継続的な投与が必須であり医療経済的に問題となっている。故に、詳細な病態の理解に基づく、病態の根本原因を標的にした新規治療法の開発がもとめられている。近年新たに同定された免疫細胞である自然リンパ球は慢性炎症性疾患の病態に深く関与していることが示唆されているが、成育期の慢性炎症性疾患における自然リンパ球の役割は明らかになっていない。本研究では、自然リンパ球を標的にした新規治療法開発への基盤整備として、成育期における末梢血中の自然リンパ球を含む免疫細胞の動態(正常値)を明らかにした上で、慢性炎症性疾患児の末梢血及び組織中の自然リンパ球を解析し、病態形成に自然リンパ球が関与しうる成育期の慢性炎症性疾患をスクリーニングする。また、希少細胞である自然リンパ球を含む免疫細胞を疾患患者から分離し、次世代シーケンサーを用いて特徴を解析することにより、新たな治療標的の創出につなげることを目的とする。

2. 研究組織

研究者 所属施設
森田 英明 国立成育医療研究センター

研究所

3. 研究成果

本年度の研究は、下記の4点を具体的な目標としている。

- 1) 成育期の健常小児における自然リンパ球の動態
健常小児から血液を採取し、自然リンパ球を含む免疫細胞プロファイルを flow cytometer を用いて検討した。これまでに、臍帯血、13歳の健常児の解析が終了し、本年度から6ヶ月児の検討を開始している。これまでに新生児期に自然リンパ球の総数が有意に多いことを明らかにしており、乳児期以降の解析を進めている。
- 2) 病態形成に自然リンパ球が関与する成育期慢性炎症性疾患のスクリーニング
ダニ抗原に反応するアレルギー性鼻炎患者のうち、ダニ抗原特異的免疫療法を受ける患者を対象に、自然リンパ球を含む免疫細胞の解析を行った。その結果、免疫療法が有効であった治療反応群では末梢血中2型自然リンパ球(Group 2 innate lymphoid cell: ILC2)が減少し、一方で治療が無効であった治療不応群では変化を認めないことを明らかにした。更に、治療反応群では IL-10 を産生す

る制御性 ILC の数が有意に増加し、治療不応群では変化しないことも見出した。制御性 ILC の割合は症状スコアと負の相関を示すことから、制御性 ILC が症状の改善に関与している可能性が示唆された。

- 3) 成育期の慢性炎症性疾患の病態に関する自然リンパ球の特徴解析
呼吸器組織(具体的には、ヒト鼻組織およびマウス肺)に存在する ILC2 の一部に、定常状態で血小板が付着していることを明らかにした。一方で、ヒト扁桃組織(二次リンパ組織)およびマウス腸間膜リンパ節では、血小板が付着している ILC2 は認められなかった。また血小板が付着している ILC2 は、付着していない ILC2 と比較して活性が高いことも明らかにした。これらの事実から、呼吸器において血小板が ILC2 の活性化を介して病態に関与する可能性が示唆された。
- 4) 自然リンパ球を標的にした慢性炎症性疾患治療法開発に向けた基礎検討
本年度は、マウス皮膚組織における

自然リンパ球の動態を解析した。具体的には、乳児期および成人期のマウス皮膚から自然リンパ球を含む免疫細胞を分離し、flow cytometer を用いて解析した。その結果、乳児期の皮膚組織では成人期と比較して、主に真皮で ILC2 数が有意に多いことを見出した。これらの事実から、乳児期の皮膚では成人期と比較して、ILC2 を活性化するような刺激が存在するとアレルギー性炎症が惹起されやすい免疫状態にある可能性が示唆された。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究の内容は倫理委員会に申請後、臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。特に、臨床検体の採取にあたっては、本人及び両親に対し十分な同意説明を行う。

本研究については「自然リンパ球の解析に基づいた成育期慢性炎症性疾患の新規治療標的創出」として平成29年9月1日付(受付番号 1551)で倫理委員会での承認を受けている。