

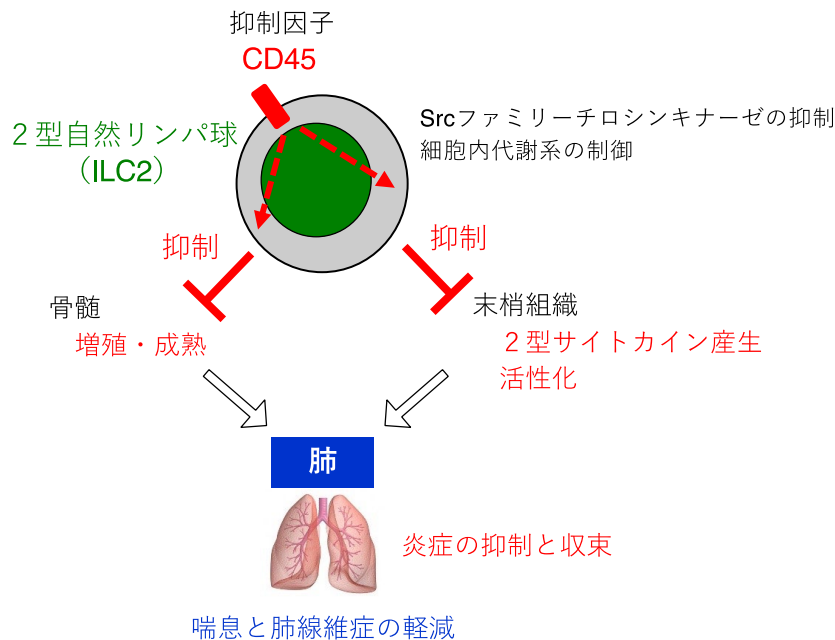
喘息や肺線維症の発症を抑制する因子の同定 —CD45 による 2 型自然リンパ球制御機構を解明—

概要

京都大学医生物学研究所 生田宏一 教授、崔广为 同助教（研究当時）と医学研究科人間健康科学系専攻 榛葉旭恒 助教、理化学研究所生命機能科学研究センター 城口克之 チームリーダーらの研究グループは、リンパ球の表面に発現するタンパク質 CD45^{*1}が、肺の炎症や線維化に関わる 2 型自然リンパ球（ILC2）の抑制因子であることを明らかにし、CD45 が ILC2 を介してアレルギー性肺疾患や肺線維症の発症を抑制していることを発見しました。

ILC2 は迅速かつ大量に IL-5 などの 2 型サイトカイン^{*2}を産生することにより、寄生虫感染防御の最前線に立つ自然リンパ球です。一方、ILC2 はアレルギー性疾患である喘息や難治性疾患である肺線維症の発症と増悪に関与していることから、その増殖と活性化の機序を明らかにすることが非常に重要です。本研究では、遺伝子欠損マウスや網羅的な遺伝子発現解析を用い、CD45 が ILC2 の新規抑制因子であることを発見しました。CD45 は Src ファミリーキナーゼ^{*3}や細胞内代謝を制御することで、ILC2 の増殖や活性化と 2 型サイトカイン産生を抑制していました。さらに、CD45 は ILC2 を介して気道炎症や肺線維症に対する軽減作用を持っていることが示されました。本研究成果は、将来、喘息や肺線維症の治療薬の開発につながることを期待されます。

本成果は、現地時間 2023 年 8 月 2 9 日 1 5 時に、国際学術誌「*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*」にオンライン掲載されました。



図：CD45 は ILC2 の抑制を介して喘息と肺線維症を軽減する

1. 背景

2型自然リンパ球(ILC2)はIL-33やIL-25などの組織損傷の際に放出されるサイトカインにより活性化し、細胞数が少ないにもかかわらず、迅速かつ大量に2型サイトカインを産生することで、寄生虫や真菌感染に対する免疫応答において大きな役割を担っています。一方、ILC2の活性化はアレルギー性疾患である喘息や難治性疾患である肺線維症の発症と増悪にも関与しています。したがって、ILC2の増殖と活性化を抑制する機序を明らかにすることは、炎症の収束や喘息と肺線維症の発症を防ぐために非常に重要です。しかし、ILC2の活性化因子が数多く報告される中、ILC2の抑制に関わる因子についてはほとんど不明でした。

2. 研究手法・成果

本研究では、まず医生物学研究所にて新たに発見した自然突然変異のCD45欠損マウスにおいて、造血細胞分化の場である骨髄内のILC2細胞数、特にKLRG1陽性の成熟ILC2細胞数が増加し、肺のILC2が過剰な活性化状態にあることを見出しました。また、CD45欠損骨髄細胞を用いた競合的骨髄移植実験^{*4}においてCD45欠損ILC2が著しく増加したことから、CD45欠損ILC2の刺激培養において2型サイトカイン産生が亢進することを示しました。

続いて、デジタルRNAシーケンス法を用いた網羅的遺伝子発現解析により、CD45欠損ILC2において増殖や成熟、細胞内代謝、2型サイトカイン産生と線維化に関係する遺伝子の発現が変動し、2型免疫応答が亢進する遺伝子発現様式を示すことがわかりました。さらに、CD45欠損ILC2細胞内でSrcファミリーチロシンキナーゼのリン酸化が高レベルで維持され、CD45分子のホスファターゼ活性阻害剤の投与により過剰な2型サイトカイン産生が抑制されることを見出しました。また、高感度の細胞内代謝測定法を用い、CD45欠損ILC2細胞で解糖能が亢進し、グルコースの細胞内取り込みが上昇していることを明らかにしました。

最後に、CD45欠損ILC2の病態に対する影響を調べるため、パパイン誘導性気道炎症モデルとブレオマイシン誘導性肺線維症モデルを用いました。気道炎症モデルにおいて、CD45遺伝子欠損マウスまたはCD45欠損ILC2を移入したマウスでは、好酸球の著しい増加や気道炎症の増悪を認めました。一方、肺線維症モデルにおいて、CD45遺伝子欠損マウスでは肺間質の線維化の亢進を認めました。さらに、CD45を含む細胞表面タンパク質に結合するガレクチン-9^{*5}を気道炎症モデルマウスに投与することで炎症が抑制されることを見出しました。

以上の結果から、ILC2抑制因子としてCD45を新たに同定し、CD45がILC2を介して喘息や肺線維症の発症を抑制することを明らかにしました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、ILC2抑制因子としてCD45を新たに同定したことで、ILC2の制御機構に新しい理解をもたらしました。CD45が適応免疫系のT細胞には促進的な働きを、自然免疫系のILC2細胞には抑制的な働きをすることから、CD45が適応免疫と自然免疫のバランスを調節する可能性を示唆しています。さらに、CD45がILC2を介して喘息や肺線維症を軽減させることを明らかにしました。今後はILC2上のCD45に特異的に作用するリガンドの探索を進め、CD45を介してILC2を効率的かつ特異的に抑制する方法を見出し、喘息や肺線維症の治療薬の開発に発展させることが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業(21K07067「2型自然リンパ球新規抑制因子の同

定と抗アレルギー・抗線維化作用の探索」、23H02735「新規 IL-15 依存性自然免疫系リンパ球による免疫応答と組織恒常性の制御機構」、18H05411「シンギュラリティ細胞の内部状態を同定するための細胞操作&遺伝子発現解析法の開発」、武田科学振興財団、清水免疫学・神経科学振興財団、京都大学ウイルス・再生医科学研究所（現：医生物学研究所）ウイルス感染症・生命科学先端融合的共同研究拠点の支援を受け、実施しました。本研究は、理化学研究所と秋田大学と共同で行ったものです。

<用語解説>

※1 **CD45**：受容体型チロシンホスファターゼの一種で、赤血球と血小板を除くすべての血液細胞（リンパ球など）の表面に発現する糖タンパク質であり、免疫細胞の分化・増殖・活性化などを調節しています。Src ファミリーチロシンキナーゼを制御することが知られています。

※2 **2型サイトカイン**：サイトカインは細胞から分泌される可溶性タンパク質で、細胞間の情報伝達を担っています。主に標的細胞の分化・増殖・生存・活性化を誘導または抑制します。2型サイトカインは2型ヘルパーT細胞などから産生されるサイトカインの総称で、IL-4、IL-5、IL-13などが挙げられます。2型サイトカインは寄生虫感染などに対する生体防御機能を担う一方で、アレルギーの発症にも関係しています。

※3 **Src ファミリーチロシンキナーゼ**：非受容体型チロシンキナーゼであり、Src、Lck、Fyn、Lynなどから構成されます。細胞内機能タンパク質をチロシンリン酸化することで、細胞の分化・成熟・活性化などを制御します。

※4 **競合的骨髄移植実験**：ILC2を含む免疫細胞は、骨髄において幹細胞や前駆細胞から分化します。2匹のドナーマウス由来の骨髄細胞を1:1で混合し、1匹のレシピエントマウスに移植することで、各ドナー由来の血液細胞の性質を同じ条件下で競合的に比較することができます。

※5 **ガレクチン-9**：細胞表面上の糖鎖を認識し結合するレクチンタンパク質ガレクチンの一種であり、様々な免疫応答や炎症を調節する機能を持っています。

<研究者のコメント>

本研究は、アレルギー性肺疾患である喘息や難治性疾患である肺線維症の発症に関係する2型自然リンパ球（ILC2）に注目し、ILC2の抑制因子として新たにCD45を同定しました。CD45を治療標的とすることで、新たな視点から喘息や肺線維症の治療薬の開発に貢献することが期待されます。（崔广为）

<論文タイトルと著者>

タイトル：CD45 alleviates airway inflammation and lung fibrosis by limiting expansion and activation of ILC2s. (CD45はILC2の増加と活性化を抑制することにより気道炎症と肺線維症を軽減する)

著者：Guangwei Cui, Akihiro Shimba, Jianshi Jin, Nozomi Hojo, Takuma Asahi, Shinya Abe, Aki Ejima, Shinri Okada, Keizo Ohira, Ryoma Kato, Shizue Tani-ichi, Ryo Yamada, Takashi Ebihara, Katsuyuki Shiroguchi, and Koichi Ikuta

掲載誌：*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*

DOI：10.1073/pnas.2215941120