

骨髄移植後の副作用である移植片対宿主病において 皮膚のランゲルハンス細胞は免疫抑制的に働く

移植片対宿主病は、血液悪性疾患に対する治療として行われる骨髄移植の副作用として、ドナー骨髄細胞がレシピエント臓器組織を攻撃することで起こります。攻撃対象が皮膚粘膜の場合は、びらん化する丘疹・紅斑が生じます。一方、ランゲルハンス細胞は、皮膚免疫を司る表皮常在抗原提示細胞で、炎症性皮膚疾患では増加しますが、移植片対宿主病ではドナー骨髄細胞の標的となって消失します。ランゲルハンス細胞の機能については、接触過敏反応において炎症を惹起する、炎症を抑制する、有意な関与はないといったように、相反する説があり、皮膚免疫学における一つの命題となっています。

本研究では、骨髄移植によって惹起する全身性の移植片対宿主病モデルマウスに加え、皮膚粘膜に移植片対宿主病を発症させたモデルマウスを用いて、皮膚病変におけるランゲルハンス細胞の機能を解析しました。その結果、疾患惹起時にあらかじめランゲルハンス細胞を除去したマウスでは、より重度の皮膚粘膜病変を生じること、さらに、生体外での実験系にて、ランゲルハンス細胞が直接、拒絶反応を引き起こす病原性細胞傷害性 CD8 T 細胞の増殖を抑制し、そのアポトーシス（細胞死）を誘導することから、ランゲルハンス細胞は、皮膚のいわばゲートキーパーとして、移植片対宿主病の進展を抑制する方向に働いていることが分かりました。

これらのことは、ランゲルハンス細胞の機能が免疫抑制性であることを示唆しており、皮膚免疫学の一つの大きな前進となると考えられます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

沖山 奈緒子 講師

研究の背景

移植片対宿主病は、血液悪性疾患に対する治療として行われる同種異系骨髄移植の副作用として、ドナー骨髄細胞が、異なる主要組織適合遺伝子複合体 (Major histocompatibility complex, MHC) ^{注1)} を持つレシピエント臓器組織を非自己と認識して攻撃することで起こります。その対象臓器は主に皮膚粘膜、肝臓、腸管で、特に皮膚粘膜ではびらん化する丘疹・紅斑が生じ、表皮に多数のアポトーシスが観察される、苔癬反応 (Interface dermatitis) と呼ばれる病理組織像を呈します。これは、ドナー由来の細胞傷害性 CD8 T 細胞の炎症によるものと考えられます。

一方、ランゲルハンス細胞は、樹状細胞と同様の抗原提示能を持つ表皮常在細胞です。一般に、炎症性皮膚疾患になるとランゲルハンス細胞は増加します。移植片対宿主病では、骨髄移植前に行われる放射線処理によって、多くの血球由来細胞は除去され、移植によってドナー由来細胞に置き換わる中、ランゲルハンス細胞は放射線抵抗性であるためにレシピエント由来のまま残ります。そのため、移植片対宿主病が起こると、ドナー細胞に攻撃されて消失し、その後でドナー由来細胞がランゲルハンス細胞を再形成します。移植片対宿主病の病態におけるランゲルハンス細胞の機能については、レシピエント抗原を提示する作用を持っていて、移植片対宿主病の成立に必須であるという説もありますが、必須でないという報告もされています。また、他の炎症性皮膚疾患、例えば接触過敏反応^{注2)}においても、ランゲルハンス細胞は免疫を惹起する、免疫を抑制する、有意な関与はないといったように、それぞれ相反する説が出されており、皮膚免疫学における一つの命題です。

研究内容と成果

まず、モデルマウスとして、ヒト疾患と同様の MHC ミスマッチ骨髄移植マウスの解析を行いました。ランゲルハンス細胞特異的マーカー Langerin にジフテリア毒素受容体を遺伝子導入したマウス (Langerin-DTR Tg マウス) を用い、ジフテリア毒素投与によってランゲルハンス細胞をあらかじめ除去したレシピエントマウスと、その対照として、ランゲルハンス細胞を残したレシピエントマウスを用意し、放射線照射後骨髄移植を行ったところ、ランゲルハンス細胞除去マウスでは、対照マウスより重症の皮膚症状を呈しました (図 1 上段)。このことより、ランゲルハンス細胞は、疾患抑制的機能を持つことが示唆されました。

次に、表皮角化細胞に特異的抗原を遺伝子導入して発現させ、特異的 T 細胞受容体を持つ CD8 T 細胞を移入することで惹起する、皮膚粘膜移植片対宿主病のモデルマウス (OT-I 細胞^{注3)} 移入ケラチン 14 プロモーター下卵白アルブミントランスジェニックマウス、OT-I cell-transferred K14-mOVA Tg マウス) を用いて、より詳細に機構を解析しました。このモデルマウスでも、レシピエント K14-mOVA Tg マウスはランゲルハンス細胞のみにジフテリア毒素受容体を発現させるように操作し、ジフテリア毒素投与によってランゲルハンス細胞をあらかじめ除去したレシピエントマウスと、ランゲルハンス細胞を残したレシピエントマウスを用意して、OT-I 細胞移植を行いました。その結果、ランゲルハンス細胞を欠くレシピエントマウスで、より重症の移植片対宿主病様皮膚粘膜症状が見られました (図 1 下段)。またこの時、皮膚に浸潤している CD8 T 細胞数が多い、すなわち、アポトーシスに陥っている CD8 T 細胞数が少ないことが分かりました (図 1 下段右)。

このようなランゲルハンス細胞の炎症抑制性作用の機構を突き止めるため、OT-I CD8 T 細胞を特異的抗原で刺激して活性化する細胞培養実験系に、表皮から採取したランゲルハンス細胞を加えたところ、樹状細胞や脾臓細胞を加えた場合と比べて、CD8 T 細胞の増殖が抑えられ、アポトーシスがより多く誘導されていました。さらに、ランゲルハンス細胞が発現しうる様々な抑制性分子やアポトーシス誘導分子の遮断抗体を加えると、共刺激分子^{注4)} B7 ファミリーの B7-H3 や B7-H4 の遮断抗体で、ランゲルハンス

細胞による CD8 T 細胞のアポトーシス誘導が抑制されました。そこで、モデルマウスに B7-H3 や B7-H4 の遮断抗体を投与したところ、同様に、移植片対宿主病様皮膚粘膜病変の悪化を観察しました。

以上のことから、皮膚粘膜移植片対宿主病においては、ランゲルハンス細胞は、皮膚に浸潤してきた病原性 CD8 T 細胞の増殖抑制やアポトーシス誘導を行うことによって、むしろ病変抑制性に働いていること、また、その機構の一部は、共刺激分子 B7-H3 や B7-H4 を介していることが示唆されました (図 2)。つまり、ランゲルハンス細胞はゲートキーパーとして移植片対宿主病の発症を抑制しますが、それが破綻してドナー細胞によってランゲルハンス細胞が除去されると、病態が進展してしまうと考えられます。

今後の展開

本研究成果は、皮膚免疫学の命題の一つである、ランゲルハンス細胞の機能に対して、これまでの常識を一新するものです。また、移植片対宿主病において、ランゲルハンス細胞の消失が病態に与える影響が、明らかになりました。

臨床応用に向けては、移植片対宿主病反応を抑制するために、ランゲルハンス細胞を保持する技術、もしくはランゲルハンス細胞上の共刺激分子 B7-H3 や B7-H4 の発現を増強する技術が必要となり、更なる研究の発展が望まれます。

参考図

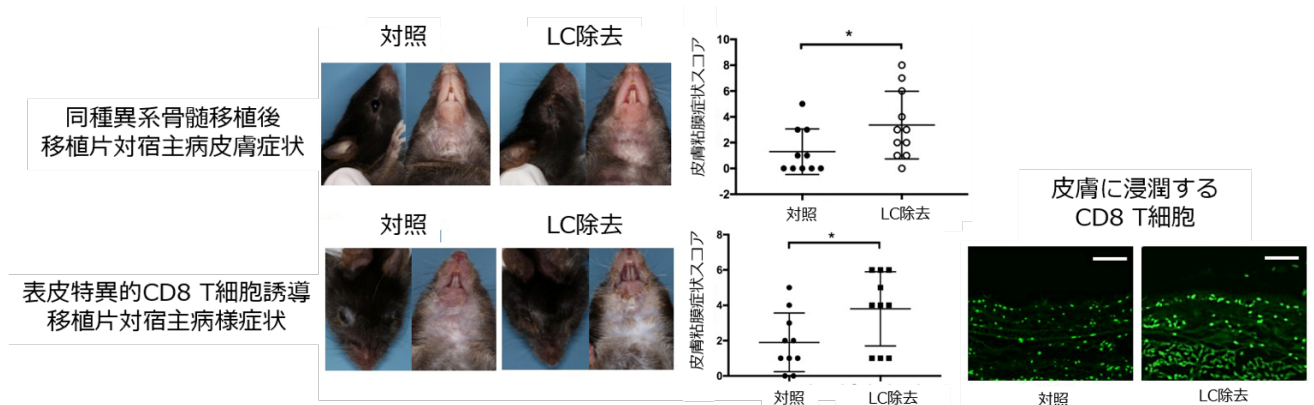


図 1 ランゲルハンス細胞 (LC) 除去による、移植片対宿主病の皮膚粘膜症状の増悪

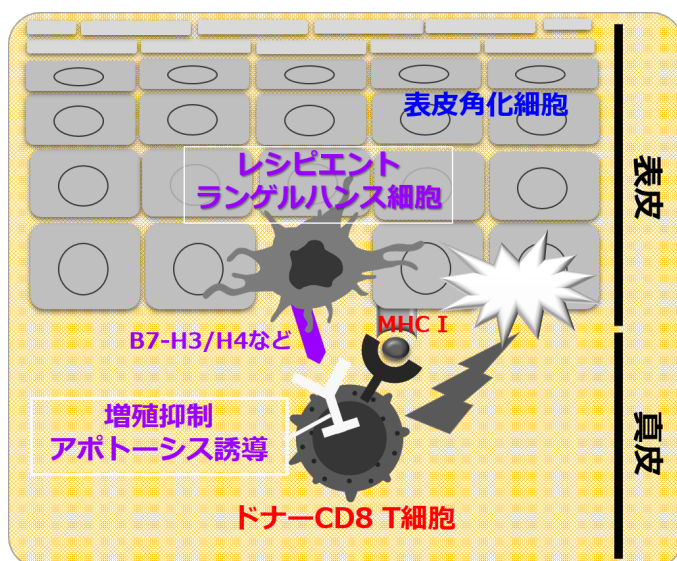


図 2 皮膚におけるランゲルハンス細胞と病原性のドナーCD8 T細胞、標的の角化細胞の関係模式図

用語解説

注1) 主要組織適合遺伝子複合体 (Major histocompatibility complex, MHC)

脊椎動物の細胞膜表面に発現する分子またはそれをコードする遺伝子。主にクラスIとクラスIIの2種類があり、クラスIはすべての細胞に発現しており、個体によって多様性に富むため、自己と非自己の区別に用いられる。MHCに外来または内因性抗原のペプチド断片が提示されると、それをT細胞のT細胞受容体が認識することで活性化され、免疫反応が惹起される。

注2) 接触過敏反応

接触アレルゲンを塗布することによって惹起する、アレルギー性皮膚炎。マウスモデルで、抗原特異的T細胞反応を研究するために頻用される。

注3) OT-I細胞

卵白アルブミン (OVA) に対応するT細胞受容体を持つCD8 T細胞。特異的抗原として実験的によく用いられる。OVA特異的T細胞受容体を遺伝子導入したOT-Iマウスより回収する。

注4) 共刺激分子

抗原提示細胞 (樹状細胞) などがT細胞を活性化する際には、T細胞上のT細胞受容体が、抗原ペプチドとMHC複合体を認識してシグナルが入るが、それに加えて補助的なシグナルも必須となる。この補助的シグナルを介在する、抗原提示細胞上の分子のこと。刺激するのみならず、抑制するシグナルを入れる分子もある。

研究資金

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 (科研費) 基盤研究 (C) (15K09757: 沖山奈緒子) によって実施されました。

掲載論文

【題名】 Langerhans cells suppress CD8+ T cells in situ during mucocutaneous acute graft-versus host disease

(ランゲルハンス細胞は皮膚粘膜移植片対宿主病の病変部においてCD8 T細胞を抑制する)

【著者名】 Noriko Kubota, Akimasa Saito, Ryota Tanaka, Yoshiyuki Nakamura, Rei Watanabe, Yasuhiro Fujisawa, Yosuke Ishitsuka, Björn E. Clausen, Manabu Fujimoto, Naoko Okiyama

【掲載誌】 Journal of Investigative Dermatology

【掲載日】 2020年10月19日

【DOI】 10.1016/j.jid.2020.09.018

問い合わせ先

【研究に関すること】

沖山 奈緒子 (おきやま なおこ)

筑波大学 医学医療系 講師

URL: <https://dermatology-tsukuba.org/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040 / E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp