

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	第73回東邦医学会総会 招聘講演 自己免疫疾患の発症を抑制する胸腺上皮細胞の機能と分化
別タイトル	73rd Annual Meeting of the Medical Society of Toho University Invited Lecture Functions and development of thymic epithelial cells suppressing onset of autoimmune diseases
作成者（著者）	秋山, 泰身
公開者	東邦大学医学会
発行日	2020.06.01
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 67(2). p.44 46.
資料種別	学術雑誌論文
内容記述	総説
著者版フラグ	ETC
JaLCDOI	info:doi/10.14994/tohoigaku.2020 004
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD24937601

総説

自己免疫疾患の発症を抑制する胸腺上皮細胞の機能と分化

秋山 泰身

理化学研究所生命医科学研究センターチームリーダー

要約：自己免疫疾患の発症は様々な機構により抑制されている。その一つが胸腺における中枢性免疫寛容の誘導である。中枢性免疫寛容に重要な細胞が、胸腺髄質領域に局在する上皮細胞(髄質上皮細胞)である。髄質上皮細胞は、組織特異的に発現するタンパク質を、極めて多種類にわたり異所的に発現し、抗原提示することで、自己組織に応答可能なT細胞を除去する。髄質上皮細胞で高発現する核内因子 Autoimmune regulator (AIRE) は、組織特異的遺伝子の異所的発現を制御することで自己免疫疾患の発症を抑制する。加えて最近、AIRE以外の機構による、組織特異的遺伝子の発現制御も提唱されつつある。髄質上皮細胞は分化の進行に伴い特性を獲得するが、これまでにするTNFレセプターファミリーからのシグナルが、転写因子NF- κ Bを活性化し、髄質上皮細胞の分化を誘導することが明らかとなっている。

東邦医学会誌 67(2): 44-46, 2020

索引用語: autoimmunity, thymus, development

はじめに

世界人口の約5~10%が自己免疫疾患に罹患していると報告されている。自己免疫疾患の治療は対症療法が多く、通常、難治性となる。そのため、健常状態で自己免疫疾患の発症を抑制する機構を理解することは、自己免疫疾患の根治療法や予防法の開発に重要となる。

健常時、自己免疫疾患の発症は様々な機構により抑制されると考えられており、その一つが中枢性免疫寛容である。中枢性免疫寛容に重要なリンパ組織が胸腺である。体内のほとんどのT細胞は胸腺で分化するが、その際、自己組織に応答するT細胞(自己応答性T細胞)も一定の頻度で生じる。しかしながら、通常、自己応答性T細胞の多くは胸腺内で除去されるか、あるいは免疫抑制性の制御性T細胞に変換される¹⁾。仮にこの機構が破綻した場合、自己応答性T細胞が胸腺外に流出し、自己免疫疾患の発症原因となる。

胸腺で中枢性免疫寛容が成立する上で、胸腺髄質領域に

局在する上皮系細胞(以下、髄質上皮細胞と略)が重要である¹⁾。髄質上皮細胞は、MHC分子やCD80/86などの共刺激分子を高く発現し、自己タンパク質由来のペプチドを抗原としてT細胞に提示できる。さらに髄質上皮細胞は、特殊な発現プロファイルを持つ。すなわち、インシュリンのように特定組織にだけ発現するタンパク質を極めて多種類にわたり“異所的”に発現する。この現象により、胸腺で分化したT細胞は、胸腺外へ流出する前に、胸腺内で組織特異的抗原に遭遇できることになる。T細胞が髄質上皮細胞で発現する組織特異的抗原を高い親和性で認識すると、胸腺内で除去される(Fig.1)。

髄質上皮細胞の遺伝子発現制御機構

髄質上皮細胞の組織特異的タンパク質の異所的な発現は、mRNA転写のレベルで制御されると考えられている。組織特異的な遺伝子発現を制御する機構に重要な因子の一つがAutoimmune regulator (AIRE)であり、その機能不全は、遺伝性自己免疫疾患であるAPECED (Autoim-

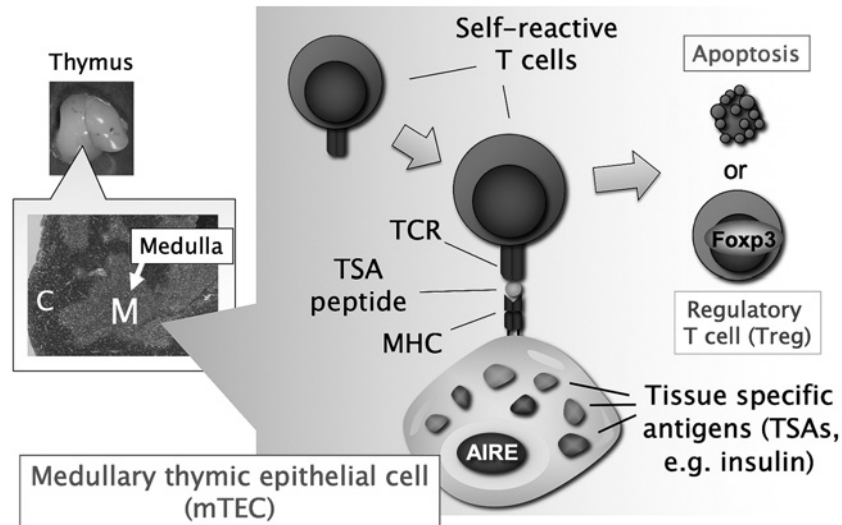


Fig. 1 Medullary thymic epithelial cells (mTECs) express many kinds of peripheral tissue specific antigens (TSAs, e.g. insulin), which are in part controlled by AIRE. When T cell antigen receptor (TCR) has a high affinity with TSA-derived peptides-MHC complex, T cells undergo apoptosis or are converted into regulatory T cells (Tregs).

mune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal syndrome) を惹起する²⁾。AIRE は髄質上皮細胞に高発現し、核内に局在する。さらに AIRE を欠損マウスの髄質上皮細胞では、一部の組織特異的遺伝子の異所的な発現が大きく減少している。これらのことから、AIRE は髄質上皮細胞の組織特異的遺伝子の発現を制御することで、中枢性免疫寛容の誘導に寄与しており、その異常が自己免疫疾患の発症を引き起こす原因であると考えられている。AIRE はメチル化されていないヒストンに結合するが、DNA 配列特異的には結合しないため、組織特異的遺伝子の発現を誘導する分子機構の詳細は、未だに曖昧である。

AIRE は髄質上皮細胞で組織特異的遺伝子の発現の一部を誘導するが、AIRE では制御されない組織特異的遺伝子が多く存在する。近年、転写因子 FEZ Family Zinc Finger 2 (FEZF2) が、AIRE で制御されない組織特異的遺伝子の発現を誘導することが報告された。FEZF2 は、AIRE と異なり配列特異的に DNA に結合し、転写を促進すると考えられている。

髄質上皮細胞で発現する組織特異的遺伝子は 6,000 以上におよび、普遍的に発現する遺伝子を合わせると、mRNA として発現可能な遺伝子の約 90% を発現する。これらの遺伝子が一つの細胞で、全て発現するとは考えにくい。一方で最近、1 細胞ごとに RNA シークエンシング解析を行う技術 (シングルセル RNA-seq 解析) が急速に発展し、フローサイトメーターなどの解析では同定できなかった細胞のサブセットが明らかになりつつある。胸腺上皮細胞のシングルセル RNA-seq 解析も行われ、髄質上皮細胞は異

なる遺伝子発現プロファイルを持つヘテロな細胞サブセットの集団であることが示唆された³⁾。さらに詳細に遺伝子発現プロファイルを検討すると、同一のサブセットの中でも、細胞ごとに遺伝子発現が異なるとの結果も得られ、何らかの確率論的な機構が機能している可能性が高いと考えられている。しかしながら、現在のシングルセル RNA-seq 解析技術では、1 細胞ごとに検出できる遺伝子数が 10,000 程度と、通常の RNA-seq で検出できる遺伝子数よりも少ない。従って、実際に確率論的に発現しているのか、曖昧な部分もあり、詳細な分子機構の同定が待たれる。

髄質上皮細胞の分化機構

胸腺の皮質領域には、皮質上皮細胞が局在する。皮質上皮細胞も自己抗原を提示し、未熟な T 細胞の分化や MHC 拘束された T 細胞だけ選択する機能を持つ。しかしながら、髄質上皮細胞とは異なり、組織特異的遺伝子を異所的に発現する性質を持たない。胸腺発生段階では、皮質上皮細胞と髄質上皮細胞のどちらも共通した前駆細胞より分化すると考えられている。共通前駆細胞が、どちらの細胞に分化するのか運命決定する機構は、現在のところ、明らかではない。

髄質上皮細胞の発生・分化に転写因子 NF- κ B の活性化が必要である。NF- κ B を活性化する細胞内シグナルは、NF- κ B ファミリーの RelA や c-Rel を活性化する古典的経路と、RelB を活性化する非古典的経路に大別される。髄質上皮細胞の分化には、両方の NF- κ B 活性化シグナルが必須であり、両者は異なる分化段階で機能すると考えられる。

NF- κ B シグナルは、細胞への様々な刺激により活性化される。髄質上皮細胞の分化には TNF サイトカインレセプターファミリーに属する Receptor activator of NF- κ B (RANK), CD40, Lymphotoxin- β receptor からのシグナルによる NF- κ B 活性化が重要となる⁴⁾。これらのサイトカインレセプターは古典的および非古典的 NF- κ B シグナルのどちらも活性化する。

主に欠損マウスを使った解析により、各々のレセプターの役割が明らかとなった。RANK シグナルを欠損すると、AIRE 陽性髄質上皮細胞が大部分減少する。さらに RANK に加えて CD40 シグナルも欠損すると、AIRE 陽性髄質上皮細胞が消失することから、RANK シグナルと CD40 シグナルが協調して AIRE 陽性髄質上皮細胞の分化を誘導すると考えられている。RANK シグナルや CD40 シグナルが古典的 NF- κ B 経路を活性化する際、シグナル伝達因子 TRAF6 が必要である。TRAF6 欠損マウスでも AIRE 陽性髄質上皮細胞が消失することから、RANK と CD40 シグナルによる古典的 NF- κ B 活性化シグナルが AIRE 陽性細胞の分化を誘導すると考えられる。

胎児期で髄質上皮細胞が発生する際に RANK シグナルを受け取る前駆細胞 (precursor of Aire-expressing medullary thymic epithelial cells ; pMEC) が同定された⁵⁾。pMEC は RANK を発現するが、AIRE や組織特異的遺伝子を発現しない未熟な髄質上皮前駆細胞である。また髄質上皮細胞のマーカーだけでなく、皮質上皮細胞のマーカーも発現するユニークな性質を持つ。

RANK による古典的 NF- κ B 活性化が pMEC から AIRE 陽性髄質上皮細胞への分化を誘導する。一方、非古典的経路シグナルで活性化される RelB を欠損するマウスでは、pMEC よりも前の段階で分化が停止する。また、シグナル因子 NF- κ B inducing kinase (NIK) は非古典的経路の活性化に必要であるが、*in vitro* 胎仔胸腺器官培養に NIK を活性化する低分子化合物を添加すると、pMEC の分化が促進される。すなわち、非古典的 NF- κ B 活性化シグナルは pMEC 前駆細胞から pMEC への分化に重要である。

以上をまとめると、胎児期の髄質上皮細胞の分化において、TNF レセプターファミリーシグナルによる非古典的 NF- κ B 活性化が、pMEC 前駆細胞から pMEC への分化を誘導し、ついで古典的 NF- κ B 活性化が pMEC から AIRE 陽性髄質上皮細胞への分化を誘導する。

おわりに

自己免疫の抑制における髄質上皮細胞の必要性は明らかであるが、その特殊な性質を誘導する分子機構については、未だにに不明な部分が多い。また APECED 以外でも、AIRE や髄質上皮細胞の機能異常による自己免疫疾患の発症の可能性が提唱されつつあり、分子機構の解明は、自己免疫疾患の発症の原因究明へと発展する可能性がある。さらに髄質上皮細胞の機能を利用した自己免疫疾患の発症抑制やがん治療も期待される。

Conflicts of interest : 本稿作成に当たり、開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

文 献

- 1) Inglesfield S, Cosway EJ, Jenkinson WE, Anderson G. Rethinking Thymic Tolerance: Lessons from Mice. *Trends Immunol.* 2019; 40: 279-91. doi: 10.1016/j.it.2019.01.011
- 2) Anderson MS, Su MA. AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16: 247-58. doi: 10.1038/nri.2016.9
- 3) Kadouri N, Nevo S, Goldfarb Y, Abramson J. Thymic epithelial cell heterogeneity: TEC by TEC [published online ahead of print, 2019 Dec 5]. *Nat Rev Immunol.* 2019. doi: 10.1038/s41577-019-0238-0
- 4) Akiyama T, Tateishi R, Akiyama N, Yoshinaga R, Kobayashi TJ. Positive and Negative Regulatory Mechanisms for Fine-Tuning Cellularity and Functions of Medullary Thymic Epithelial Cells. *Front Immunol.* 2015; 6: 461. doi: 10.3389/fimmu.2015.00461
- 5) Akiyama N, Takizawa N, Miyauchi M, et al. Identification of embryonic precursor cells that differentiate into thymic epithelial cells expressing autoimmune regulator. *J Exp Med.* 2016; 213: 1441-58. doi: 10.1084/jem.20151780