



骨が免疫力を高める ～感染から体を守るためには骨を作る細胞が重要～

1. 発表者：

- 寺島 明日香（研究当時：東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 免疫学分野 研究員
現所属：東京大学大学院医学系研究科 骨免疫学寄付講座 特任助教）
岡本 一男（研究当時：東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 免疫学分野 助教
現所属：東京大学大学院医学系研究科 骨免疫学寄付講座 特任准教授）
高柳 広（東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 免疫学分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆炎症によって骨髄内の骨芽細胞（注 1）が障害を受けることが、敗血症後に生じる免疫細胞数減少の要因であることが判明しました。
- ◆敗血症では炎症反応により骨芽細胞が障害を受けるため、サイトカイン（注 2）の一つであるインターロイキン 7 (IL-7)（注 3）の量が減少し、リンパ球（注 4）の産生が減ることで、免疫力が低下した状態に陥ることが分かりました。
- ◆免疫力を高めるための、骨芽細胞を標的とした新しい治療法開発の可能性を提示しました。

3. 発表概要：

敗血症は細菌感染により引き起こされる全身に及ぶ炎症状態です。発症早期には体を守るために免疫細胞から炎症性サイトカインが大量に放出されますが、その時期を過ぎると新たな感染症にかかりやすくなります。その原因として、末梢血中の一部の免疫細胞が減少するため免疫力低下により感染しやすい状態が長期間続くことが考えられます。従って、発症早期の治療に加えて、発症後の免疫力低下のメカニズムを解明し、新たな治療法を開発することで、生存率の大幅な改善が期待できます。

このたび、東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 免疫学分野の寺島 明日香研究員（当時）と、岡本 一男助教（当時）、高柳 広教授らの研究グループは、敗血症のモデルマウスを用いて、急性炎症反応によって免疫抑制状態が生じるメカニズムを検討しました。その結果、敗血症モデルマウスでは急激に骨量が減少しており、骨髄におけるリンパ球の初期分化が障害されていることを見出しました。骨を作る役割を持つ骨芽細胞は、免疫細胞分化に重要なサイトカイン IL-7 を産生し、T 細胞や B 細胞のもととなるリンパ球共通前駆細胞（注 5）を維持することが分かりました。敗血症では、感染症の防御に重要なリンパ球を維持する骨芽細胞が減少するため、免疫力低下につながると考えられます。

本研究は日本学術振興会 科学研究費補助金、科学技術振興機構（JST） 戦略的創造研究推進事業「高柳オステオネットワークプロジェクト」（研究総括：高柳 広）などの一環で行なわれました。

本研究成果は 2016 年 6 月 14 日（米国東部夏時間）に国際科学誌「Immunity」オンライン版で公開されます。

4. 発表内容：

敗血症は、細菌の感染が引き金となり、血液中に病原体が入り込むことで全身に急性炎症反応が生じる疾患です。臓器の機能不全、血圧低下、体温低下などの重篤な症状が現れます。世

界では年間約 2700 万人が敗血症を発症し、その多くを発展途上国の乳幼児が占めています。抗菌薬などの発症早期の治療法の進歩が見られるものの、先進国でも高齢者が発症後数ヶ月の間に新たな感染症にかかって亡くなる例が多いことが知られています。発症早期には、全身に広がった感染によって炎症反応が過剰になりますが、炎症が治まった後には免疫力が低下します。その原因の一つに、T 細胞や B 細胞などを含むリンパ球と呼ばれる免疫細胞が少なくなることが考えられています。成人では、リンパ球、マクロファージ、好中球、赤血球、血小板など免疫細胞を含むすべての血球系細胞は造血幹細胞（注 6）から分化します。造血幹細胞は骨髄で維持されており、生体の状況に応じて分化や自己複製を調整し、必要な細胞を供給しています。近年の研究から、造血幹細胞の維持には骨髄中の骨を構成する細胞（骨を作る骨芽細胞や骨を吸収する破骨細胞）や血管内皮細胞、神経細胞などが重要な役割を果たしていることが明らかとなっています。発症後期に起きる免疫力低下の原因を解明するため、リンパ球数の減少に着目し、リンパ球のもとになる細胞を維持している骨髄の解析を進めました。

今回、盲腸結紮穿孔（注 7）により敗血症を誘導したモデルマウスを用いて、免疫細胞を観察すると、リンパ球数の減少とともに、骨量が短期間で劇的に低下することが見出されました（図 1）。発症時にはマウスの末梢血中のリンパ球数減少も観察されたので、免疫反応が弱まっている、すなわち免疫抑制の状態になっていると推察されました。骨髄を詳細に観察したところ、発症時の骨量減少は骨芽細胞数の激減によること、また骨髄ではリンパ球のもととなるリンパ球共通前駆細胞数が減少していることが明らかとなりました。

次に発症時の骨髄中のサイトカインを測定したところ、リンパ球共通前駆細胞の維持に重要と考えられる IL-7 が低下していることが分かりました。そこで、骨芽細胞から産生される IL-7 の役割を明らかにするため、骨芽細胞だけが IL-7 を産生できない遺伝子改変マウスを解析しました。すると、この遺伝子改変マウスでは敗血症モデルマウスで観察されたようなリンパ球数減少が起きました。以上の結果から、定常状態では骨芽細胞がリンパ球細胞分化を維持していますが、敗血症のような全身性炎症を発症すると、炎症性サイトカインにより骨芽細胞が減少し、その結果リンパ球数も減少してしまうことが明らかとなりました。リンパ球数が定常状態より少ないと、十分な免疫反応が困難になると考えられます（図 2）。実際に薬剤投与によって骨芽細胞を活性化させるとリンパ球数が回復しました。一方、骨芽細胞を除去したマウスでは敗血症予後が悪化することも見出しました（図 3）。

本研究により、マウスの敗血症発症後の免疫抑制の原因の一つは、全身性炎症による骨芽細胞の消失が引き起こすリンパ球共通前駆細胞数減少であることが明らかとなりました。従来の発症早期の治療法と併せて、骨芽細胞を標的として発症後期の免疫力低下のコントロールを目指す新しい治療法開発の可能性を提示しました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Immunity」（2016年6月14日オンライン版）

論文タイトル：Sepsis-induced osteoblast ablation causes immunodeficiency

著者：Asuka Terashima, Kazuo Okamoto, Tomoki Nakashima, Shizuo Akira, Koichi Ikuta, and Hiroshi Takayanagi

DOI 番号：10.1016/j.immuni.2016.05.012

6. 問い合わせ先：

<本研究に関するお問い合わせ>

東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 免疫学分野

教授 高柳 広 (たかやなぎ ひろし)

TEL : 03-5841-3373

FAX : 03-5841-3450

E-mail : takayana@m.u-tokyo.ac.jp

< J S T事業に関すること >

科学技術振興機構 研究プロジェクト推進部

大山 健志 (おおやま たけし)

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 番地 K's 五番町

TEL : 03-3512-3528

FAX : 03-3222-2068

E-mail : eratowww@jst.go.jp

< 報道に関すること >

東京大学大学院医学系研究科 総務係

TEL : 03-5841-3304

E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL : 03-5214-8404

E-mail : jstkoho@jst.go.jp

7. 用語解説 :

(注 1) 骨芽細胞 :

骨の表面に存在する、骨を作り出す細胞。

(注 2) サイトカイン :

細胞から放出されるたんぱく質のうち、細胞間の情報伝達に関わるものの総称。

(注 3) インターロイキン 7 (IL-7) :

リンパ球の生存、増殖に重要なサイトカイン。

(注 4) リンパ球 :

白血球の一部で、T 細胞 (他の免疫細胞の機能活性化や、がん細胞などを攻撃する)、B 細胞 (抗体を作り出す) や NK 細胞 (ウイルス感染をした細胞やがん細胞を攻撃する) を含む。

(注 5) リンパ球共通前駆細胞 :

T 細胞や B 細胞などのリンパ球に分化する能力を持つ前駆細胞。

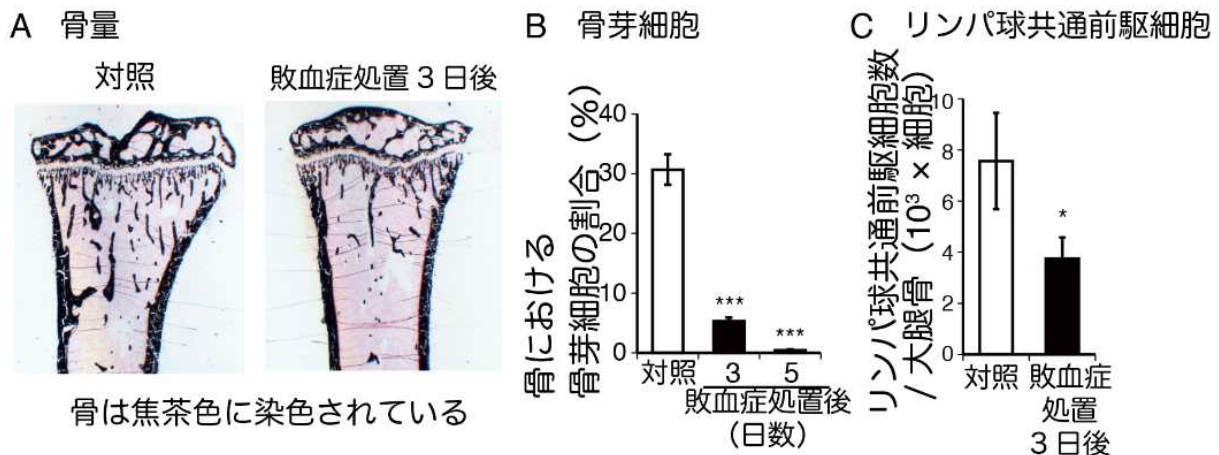
(注 6) 造血幹細胞 :

血球系細胞 (白血球、赤血球、血小板、肥満細胞、樹状細胞など) に分化可能な幹細胞のこと。成人では主に骨の中の骨髓に存在している。

(注 7) 盲腸結紮穿刺 :

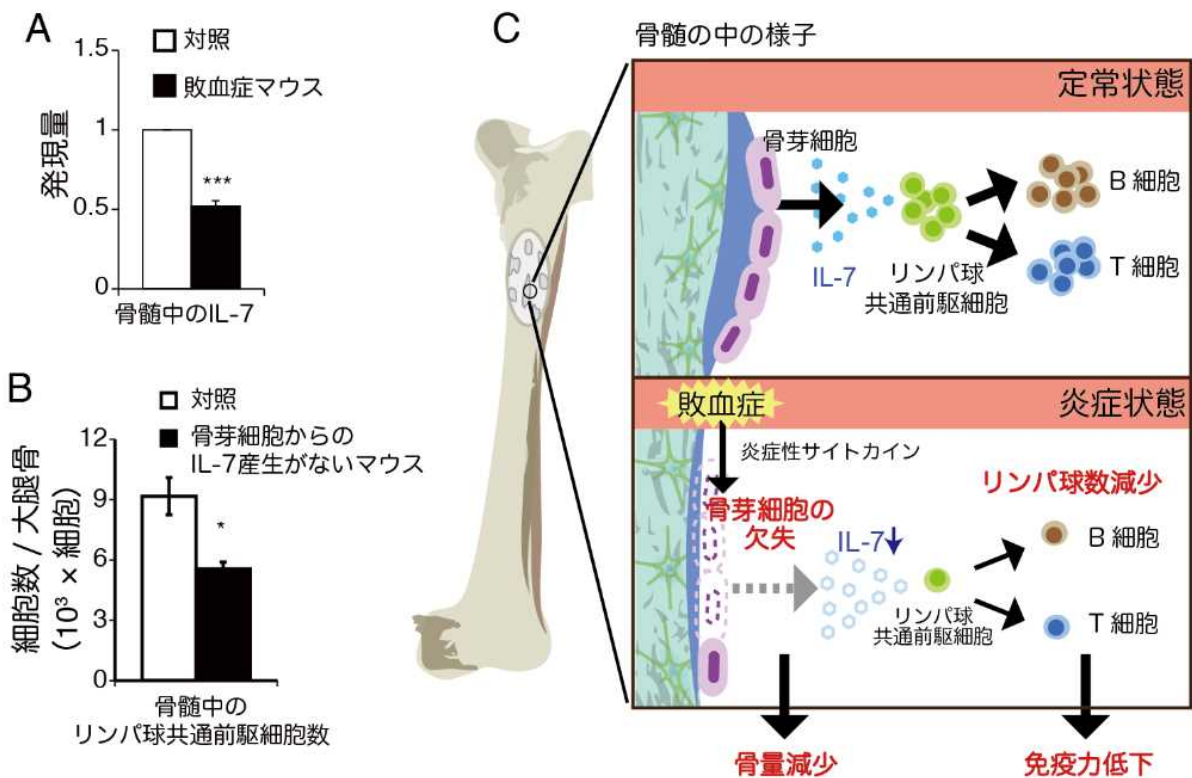
実験的に敗血症を引き起こすモデルマウス的一种。マウスの盲腸を糸で縛って結び、その先端に針で穴を開けて腹腔内に戻す。縛った盲腸から常在菌が腹膜へ漏れ出し、腹膜炎を発症する。その炎症が全身に及んで敗血症に至る。

8. 添付資料 :



(図1) 敗血症は骨芽細胞およびリンパ球共通前駆細胞を減少させる。

盲腸結紮穿孔により敗血症を誘導したマウスでは、(A) 骨量、(B) 骨芽細胞 (C) 骨髄内のリンパ球共通前駆細胞数も減少しました。* $p < 0.05$; *** $p < 0.005$ 。

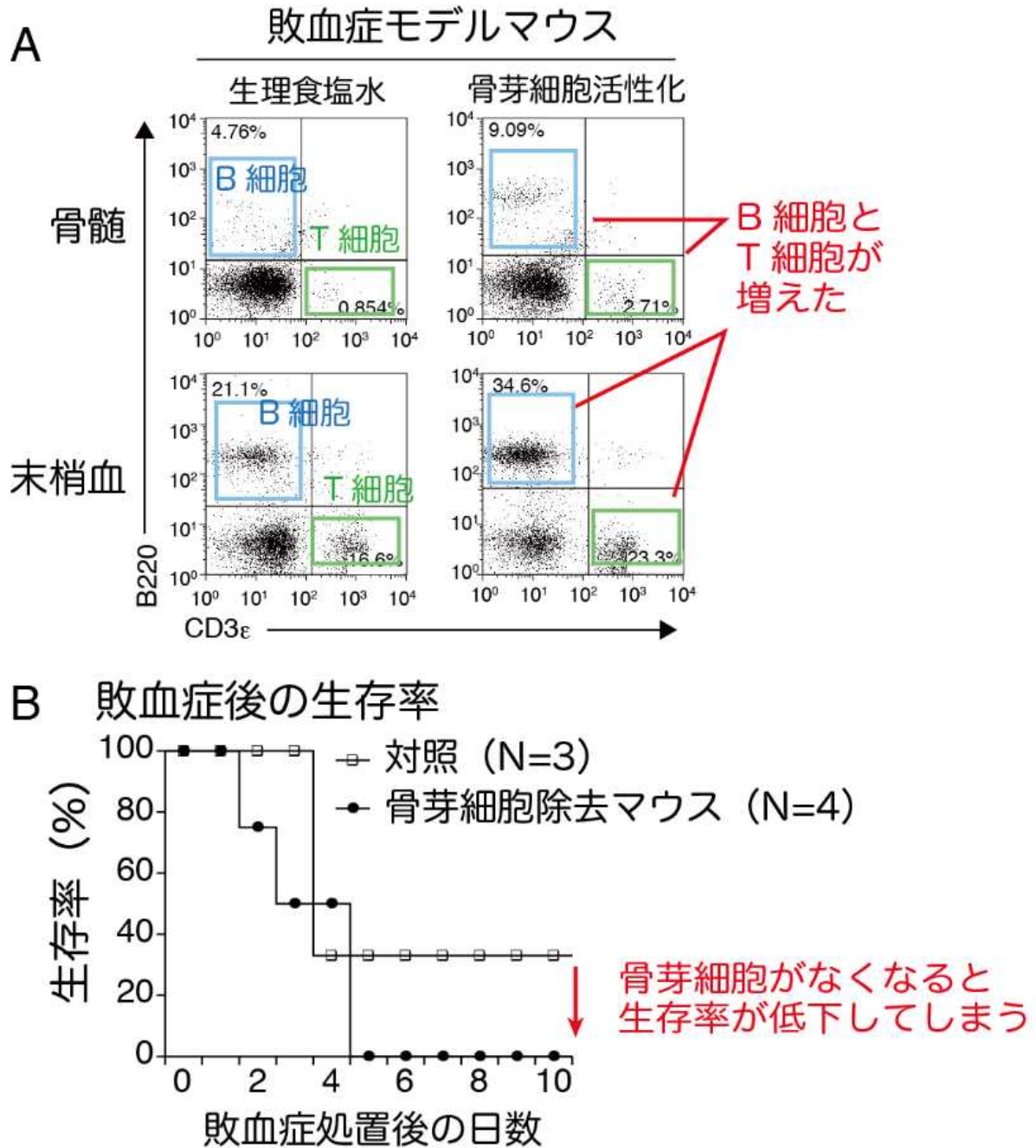


(図2) 炎症下における骨構成細胞による免疫細胞分化制御の解明

(A) 敗血症では骨髄中でリンパ球維持に重要な IL-7 が低下していることが分かりました。

(B) 実際に、骨芽細胞から IL-7 を産生しないマウスでは、リンパ球共通前駆細胞数が減少していました。(C) 従って、定常状態では骨芽細胞から産生される IL-7 がリンパ球共通前駆細胞を維持し、末梢リンパ球の状態を一定に保つことが明らかとなりました。敗血症のような全身性炎症が起きると、炎症性サイトカインによって骨芽細胞が障害を受けて消失します。その

結果、骨芽細胞からの IL-7 産生が途絶えてリンパ球数が減少し、免疫力が低下すると考えられます。* $p < 0.05$; *** $p < 0.005$ 。



(図 3) 骨芽細胞は全身性炎症の新たな治療標的として期待される。

(A) 各プロットの青い四角で囲まれた部分は B 細胞を、緑の四角で囲まれた部分は T 細胞を観察しています。敗血症モデルマウスに生理食塩水のみを投与したマウスでは、B 細胞と T 細胞が減っていました。一方、敗血症モデルマウスに骨芽細胞を活性化する薬剤を投与すると、リンパ球数が増えました。(B) また、敗血症発症時に骨芽細胞を除去したマウスでは生存率の低下が見られました。