

医療研究★最前線 未来医療を拓く



免疫の司令塔「樹状細胞」の源となる前駆細胞を発見

難治疾患研究所 先端分子医学研究部門 生体防御学分野 榎木俊聡 教授

●おおてき・としあき
1991年東北大学大学院歯学研究科博士課程修了。ルードウィヒ癌研究所(スイス)、オンタリオ癌研究所(カナダ)留学を経て、98年慶應義塾大学医学部助手、2001年専任講師。02年秋田大学医学部教授に就任し、グローバルCOEプログラム「生体調節シグナルの統合的研究」の秋田大リーダーを務める。07年第10回日本免疫学会賞受賞。09年より現職。

白血球の一種である樹状細胞。全身に分布し、その名の通り木の枝のような無数の突起(樹状突起)を持つ。この突起でウイルスなどの病原体やがん細胞をトラップして分解すると、リンパ節に移動してT細胞に病原体の種類(抗原)を伝える。この知らせを受け取ったT細胞が活性化し、キラーT細胞や抗体を作り出して病原体を攻撃する。

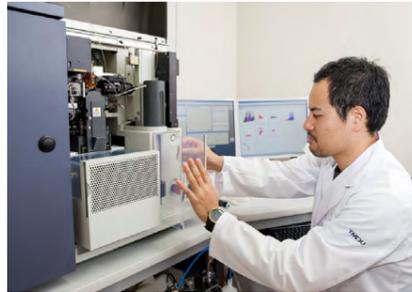
樹状細胞は、外からの病原体に対して免疫系を活性化させるだけでなく、自己免疫に寛容になるように働きかけて自己免疫疾患を抑制する役割も担うと考えられている。そうしたことから樹状細胞は、「免疫の司令塔」と呼ばれる。

この樹状細胞の働きを使えば、特定の病原体やがん細胞を標的として攻撃する治療が可能になる。また、抗原を提示した状態の樹状細胞をワクチンとして接種することで感染症予防ができるなど、樹状細胞を使

た治療には様々な可能性がある。ところが、樹状細胞は非常に数が少なく、白血球全体の500分の1程度しかない。患者の末梢血から集めようとすれば大量の血液が必要となり、患者の負担が大きくなってしま

現在でも樹状細胞を用いたワクチン療法が行われている。しかし、従来法は白血球の中にある単球(病原体を取り込み分解する食作用を持つマクロファージへと分化)を分離・培養し、樹状細胞に分化させたもので、本来樹状細胞になるべき細胞ではない。そのため効果にも限界があった。

1個の前駆細胞から大量の樹状細胞が誕生
樹状細胞そのものを大量に採取することが難しいなら、その源となる細胞(前駆細胞)を見つけたい。樹状細胞の前駆細胞への注目



樹状細胞の源となる前駆細胞1個から、およそ500~1000個の樹状細胞を生み出すことができる。この細胞を用いたワクチン開発や自己免疫病治療への応用が期待されている。

が集まる中、2007年、難治疾患研究所の榎木俊聡教授、小内伸幸講師らはスイスのグループとの共同研究により、世界で初めて樹状細胞の前駆細胞を発見した。

過去には、樹状細胞だけでなく、ほかの細胞も作ってしまう前駆細胞が見つかっているが、榎木教授らがマウスの骨髄から発見した前駆細胞は樹状細胞しか生み出さない。そして、わずか1個の前駆細胞から500~1000個の樹状細胞を作り出せる。この発見で、樹状細胞を応用した治療が大きく前進することが期待される。榎木教授は次のように説明する。

「大量の樹状細胞を作れることに加え、いつでも新鮮な樹状細胞を使えるメリットがあります。樹状細胞の寿命はわずか数日。患者さんの末

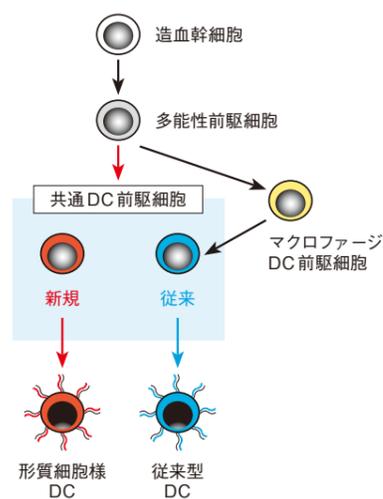
梢血から採ってきたとしてもすぐに使えなくなってしまうのです。前駆細胞ならば目的遺伝子を入れて患者さんの体内に戻し、樹状細胞に分化させることも可能となるでしょう」

新タイプ樹状細胞の前駆細胞も発見

樹状細胞そのものは、1973年にラルフ・スタインマン教授によって発見され、2011年にはノーベル生理学・医学賞を受賞した。この細胞は長らく、T細胞などに抗原の情報伝える機能(抗原提示能)を有する細胞として認識されてきた。ところが99年にヒトで、01年にマウスで、細胞内部に取り込んだ病原体の核酸を認識して免疫系を調節する働きを持つI型インターフェロンを大量に放出する形質細胞様樹状細胞という新タイプが発見された。

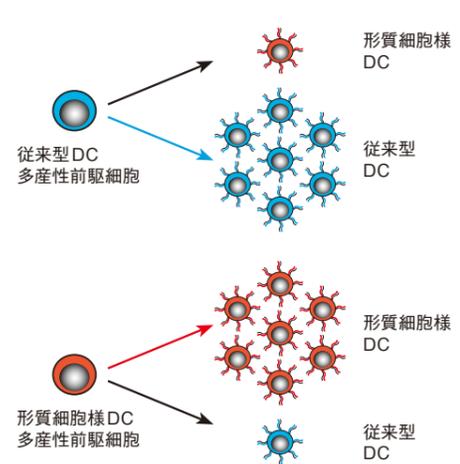
従来型の樹状細胞はT細胞に抗原を知らせて直接攻撃させるが、一方の形質細胞様樹状細胞は、I型イン

共通樹状細胞前駆細胞は多能性前駆細胞から分化してくる



すべての血液細胞は造血幹細胞から様々な前駆細胞を経由して分化する。この研究により、樹状細胞の前駆細胞が多能性前駆細胞から直接分化する経路の存在も分かった。

新たな樹状細胞前駆細胞の発見



榎木教授らが新たに発見した樹状細胞(DC)の前駆細胞は、従来の前駆細胞よりも優れた形質細胞様樹状細胞への分化能を持っていたことが明らかになった。

ターフェロンを産生してウイルスなどへの感染防御免疫を誘導する。どちらも免疫系では必須の細胞だが、働きが少し異なり、それぞれに臨床応用の方向性も異なる。

「治療の可能性を広げるためにも、両方の前駆細胞を見つけ出したい」と考えた榎木教授ら。2007年に発見した従来型樹状細胞の前駆細胞に続き、2013年には形質細胞様樹状細胞の前駆細胞を発見。

「従来型と形質細胞様樹状細胞の前駆細胞は、どちらも細胞表面マーカーの発現パターンはほとんど同じ。唯一違っていたのは、あるサイトカイン受容体が発現しているか否かという点だけでした。苦労したの

はむしろその後で、従来型と形質細胞様樹状細胞の前駆細胞がどのような機序で分化して、お互いどのような関係にあるのかが明らかになるまでの過程です。試験管内の実験では、従来型に対して、あるサイトカインが作用すると、形質細胞様樹状細胞の前駆細胞に変化することが分かっています」

今後はヒトで前駆細胞を見つけない

榎木教授らは次のステップとして、ヒトの樹状細胞の前駆細胞を探している。血液センターから提供

された臍帯血を使って前駆細胞を調べているところだ。分娩時の女性からしか採取できない臍帯血では、患者本人由来の前駆細胞を取り出せないという実用面での課題がある。

「とはいえ、まずはヒトの樹状細胞の前駆細胞を見つけることが最優先。世界で最初に見つけないと意味がない。そこさえクリアできれば、iPS細胞から樹状細胞の前駆細胞あるいは樹状細胞そのものを作るなど、応用の道を開くことができるかもしれません」

その先は、免疫の研究を中心に、再生医療や幹細胞といった方向へフィールドを広げていくことも考えているという。

「例えば、感染により病原体を排除する時は免疫細胞も一緒に死んでしまいます。その時死んでしまった免疫細胞を補うよう造血幹細胞に働きかけているのは何でしょう。そこに免疫系が関与している可能性がありません。免疫が幹細胞に働きかけて再生を促す仕組みなども研究チームに加えたいと思います」

マウスで前駆細胞を見つけた経験から、少しずつターゲットに近づきつつある実感を持っているという榎木教授。既にヒトの前駆細胞を見つけた先の研究フィールドまで見据えている。