

皮膚に形成される局所的な免疫記憶の長期維持機構を解明

論文タイトル：CD4⁺-resident memory T cells mediate long-term local skin immune memory of contact hypersensitivity in BALB/c mice

著者：Akihiko Murata and Shin-Ichi Hayashi

掲載誌：Frontiers in Immunology. In press. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00775

免疫学分野の村田暁彦助教と林眞一教授(2020年3月定年退職)は、炎症を経験した皮膚に局所的に形成される免疫記憶が、炎症終息後も皮膚局所に留まり続けるCD4⁺組織常在性記憶T細胞によって長期間維持されることを発見しました。この成果は、アトピー性皮膚炎や乾癬などの同一部位で再発・寛解を繰り返す炎症性皮膚疾患の根治を目指す上で重要な知見になると考えられます。

概要

アトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患はしばしば同じ部位で再発・寛解を繰り返しますがその理由はよく分かっていません。過去の動物実験で、炎症を経験し治癒した皮膚には局所的な免疫記憶が形成され、同一アレルゲンの再暴露時の感受性・反応性が局所的に著しく上昇すること(1983年)、皮膚局所の記憶はマウスで1年以上維持されること(1993年)、局所の記憶は皮膚に留まる記憶キラーT細胞の一種のCD8⁺組織常在性記憶T細胞(Tissue resident memory T cells, 略してTRM)が関与すること(2019年)が示されました。しかし、皮膚局所の免疫記憶が炎症終息後も長期間維持される仕組みは不明でした。

私たちは、皮膚へのハプテン抗原(TNCB)の塗布によるBALB/cマウスの接触過敏症(かぶれ)をモデルにその機構を研究しました(図A)。その結果、炎症終息後の皮膚では、これまでの報告通りTNCB特異的なCD8⁺TRMが表皮内に増加しましたが、同時に真皮では記憶ヘルパーT細胞サブセットのCD4⁺TRMが増加することを見出しました(図B)。

炎症終息後の皮膚にCD8⁺もしくはCD4⁺TRMのどちらか一方のみが存在するマウスを実験的に作成したところ、どちらのマウスも抗原の再暴露時に局所的な強い炎症反応を示したことから、皮膚局所の免疫記憶はCD8⁺とCD4⁺の両方のTRMが担うことができ、どちらか一方で十分であることが分かりました。抗原再暴露後、どちらのTRMも迅速に炎症性サイトカイン(IFN γ とTNF)を産生することで強い炎症反応を誘発することが示唆されました。

さらに炎症終息後の皮膚を経時的に観察したところ、CD8⁺TRMは徐々に数が減少し、終息後51週間以内に皮膚からほぼ消失したのに対し、CD4⁺TRMの数はこの期間中減少することなく維持されることを見出しました(図C)。よって皮膚局所の免疫記憶はCD4⁺TRMによって長期間維持されることが判明しました(図D)。

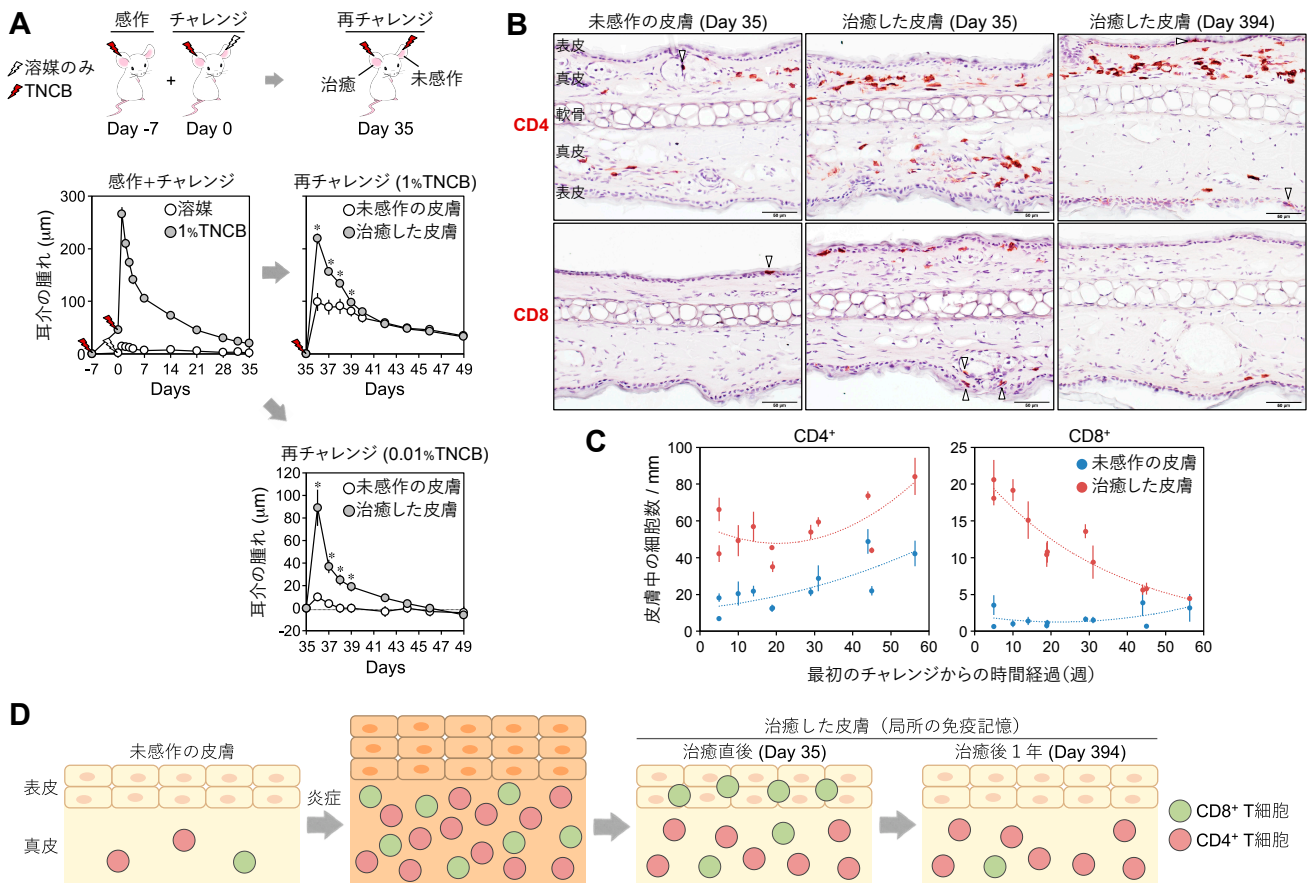


図 CD4⁺組織常在性記憶 T 細胞による皮膚局所の免疫記憶の長期維持

A: ハプテン抗原(TNCB)塗布による接触過敏症。感作+チャレンジの2回の塗布で最初の過敏症が生じる。炎症終息後、両耳へ抗原を再チャレンジすると、炎症を経験した耳介皮膚(局所の免疫記憶が形成されている)が未感作の皮膚より大きく腫れる。ごく低濃度(0.01%)の抗原にも強く反応する。

B: 各耳介の切片中の CD4⁺細胞または CD8⁺細胞を赤色に、細胞核を紫色に染めた。表皮中の陽性細胞は矢尻で示した。

C: 皮膚切片中の CD4⁺細胞と CD8⁺細胞の軟骨 1 mm 幅あたりの数の経時的な変化。

D: 本研究成果の概念図。炎症により皮膚に集積した CD4⁺T 細胞と CD8⁺T 細胞の一部が、炎症終息後に組織常在性記憶 T 細胞(TRM)として現場に残存することで、皮膚局所の免疫記憶(抗原感受性・反応性の著しい上昇)が形成される。CD8⁺ TRM は時間と共に消失するが、CD4⁺ TRM は維持されるため、局所の免疫記憶が長期持続する。

アトピー性皮膚炎などのアレルギー性皮膚疾患や、乾癬などの自己免疫性皮膚疾患は、治療により寛解しても、しばしば(数年後でさえも)同一部位で再発します。近年、皮膚局所の免疫記憶の観点からこれらヒトの皮膚疾患においても CD8⁺ TRM の役割が研究され始めています。私たちの研究から、これら疾患の再発を防ぐためには、CD8⁺ TRM に加え CD4⁺ TRM も重要な標的であり、これらの T 細胞を局所から同時に除去することで皮膚局所の長期免疫記憶を解消する必要があることが示唆されました。

問合せ先

鳥取大学医学部生命科学科分子細胞生物学講座免疫学分野

村田 暁彦 (E-mail : muratako[at]tottori-u.ac.jp)