

報道関係者 各位

鳥取大学医学部
令和2年6月18日

繰り返す炎症性皮膚疾患の新しい治療法の開発へ ～皮膚炎の免疫記憶細胞を同定～

日頃より、鳥取大学医学部の教育・研究活動へのご理解・ご協力をいただき、誠にありがとうございます。

このたび、本学教員が、「炎症性皮膚疾患」の再発要因となる細胞を明らかにしましたのでお知らせします。

つきましては、取材についてご理解とご協力を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

【概要】

小さな子どもからお年寄りまで、年齢問わず発症する炎症性皮膚疾患。その種類は、接触性皮膚炎（かぶれ）やアトピー性皮膚炎など多岐にわたります。

この炎症性皮膚疾患ですが、一度治癒した後もその部位は過敏になっているため、わずかなアレルゲンの刺激で再び発症してしまい、いつまで経っても完治しません。では、なぜこのようなことが起こるのでしょうか。

このたび、本学部 医学科免疫学分野の村田 暁彦助教らの研究グループは、炎症性皮膚疾患の再発に、「記憶ヘルパーT細胞」が関係することを発見しました。炎症が治まってもこの細胞が「免疫記憶」として長期にわたって皮膚に存在し続けることで、アレルゲンに敏感な皮膚になってしまうことをマウス実験にて明らかにしたのです。

この発見により、未だ治療法が存在しないアトピー性皮膚炎などの新しい治療の開発が期待されます。

研究の詳細については別紙をご覧ください。

【研究について】	【取材について】
鳥取大学医学部生命科学科 免疫学分野 助教 村田 暁彦 TEL:0859-38-6223 E-mail: muratako@tottori-u.ac.jp	鳥取大学米子地区事務部総務課広報係 TEL:0859-38-7037 FAX:0859-38-7029 E-mail: me-kouhou@adm.tottori-u.ac.jp

概要

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の村田暁彦助教と林眞一教授（2020年3月定年退職）はマウスモデルを用い、アレルギー性の炎症を経験し治癒した皮膚に形成される「局所的な免疫記憶」が、炎症終息後も皮膚に留まり続ける記憶ヘルパーT細胞（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、未だ治療法が存在しないアトピー性皮膚炎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。

本研究はオンライン科学誌「Frontiers in Immunology」（2020年5月27日）に掲載されました。

背景

アトピー性皮膚炎などの炎症性皮膚疾患は、治療により寛解しても同じ部位でしばしば再発します。その原因として、炎症を経験した皮膚に形成される「局所の免疫記憶」の関与が考えられています。過去の動物実験ではアレルギー塗布による接触過敏症（かぶれ）を用い、局所の免疫記憶によって同一アレルギーに対する感受性・反応性が炎症を経験した部位で局所的に著しく上昇すること（1983年）、局所の免疫記憶はマウスで1年以上維持されること（1993年）、この記憶には炎症が治癒した後も皮膚に残る記憶キラーT細胞（CD8⁺組織常在性記憶T細胞）が関与すること（2019年）などが示されてきました（図1）。しかし、記憶キラーT細胞は時間と共に皮膚から消失することが同時に示されており、局所の免疫記憶が長期間維持される仕組みは不明でした。

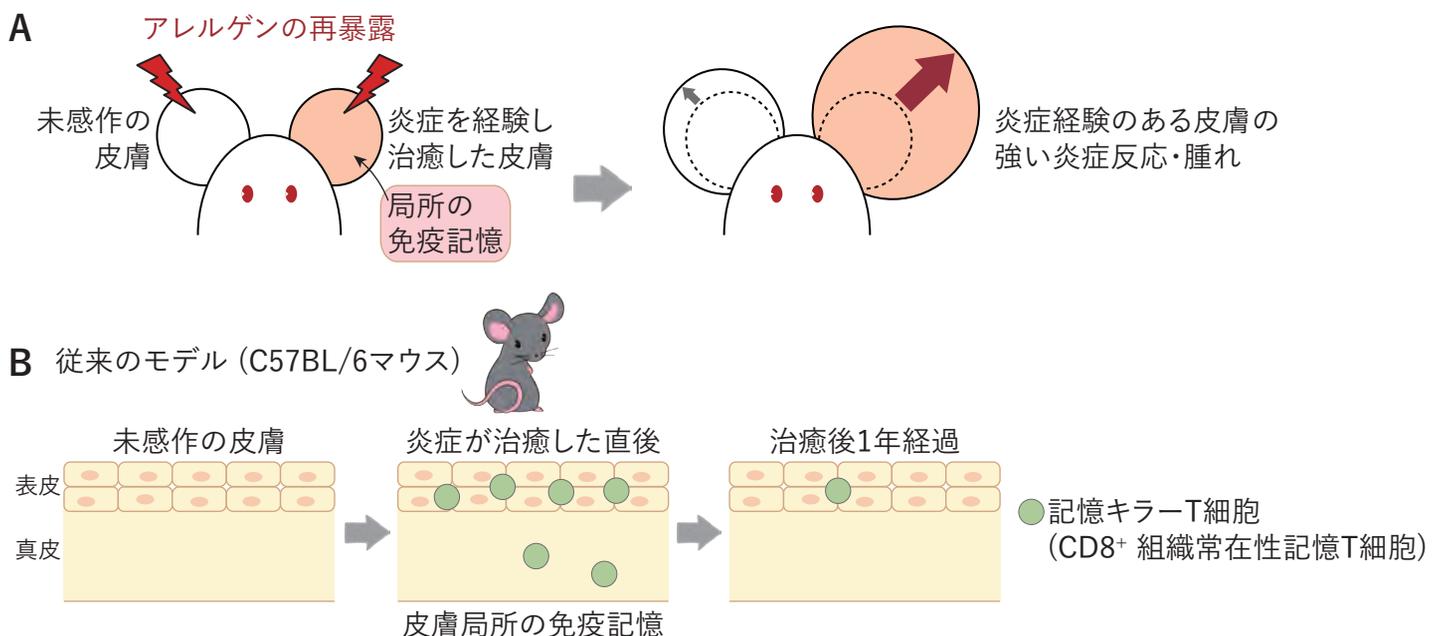


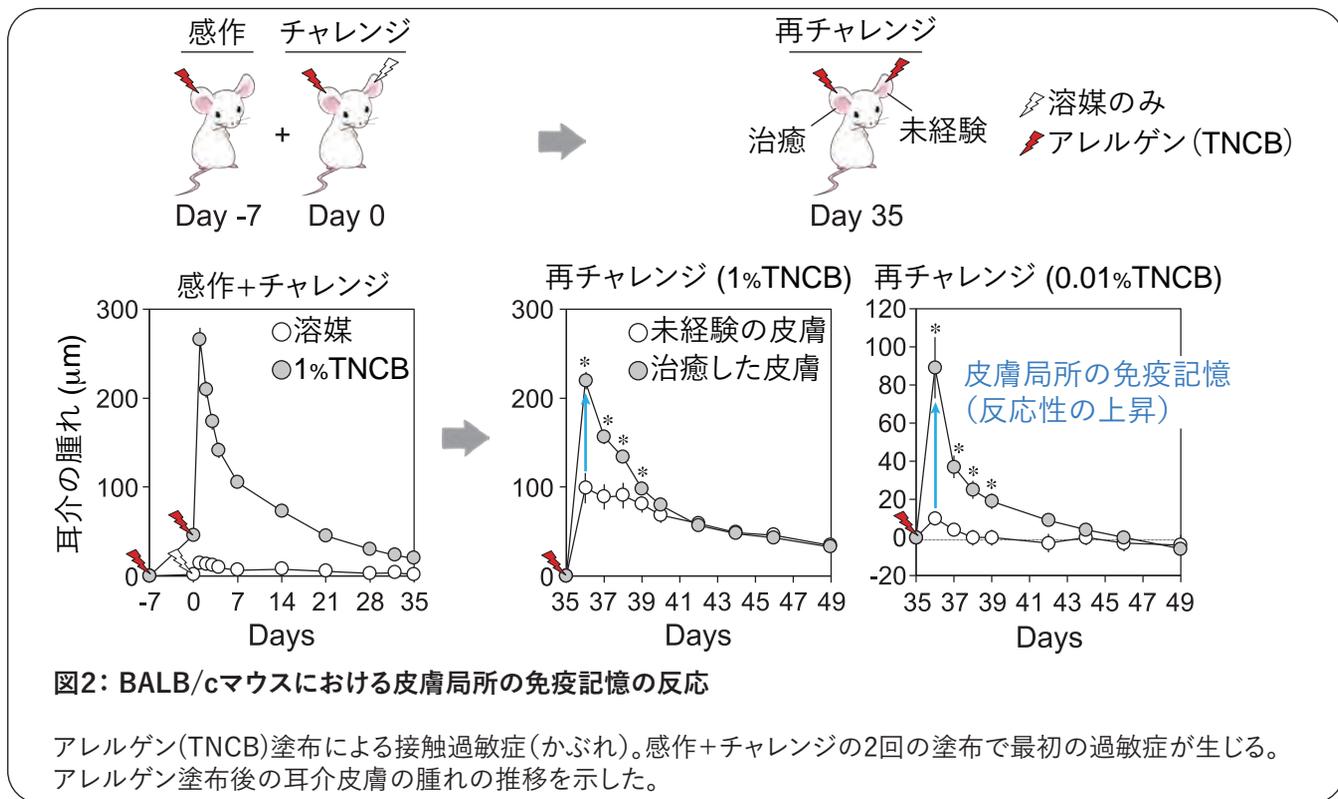
図1：皮膚局所の免疫記憶

(A) 炎症を経験し治癒した皮膚には「皮膚局所の免疫記憶」が形成され、同一アレルギーに対する感受性・反応性が高まる。局所の免疫記憶はBALB/cマウスでは1年以上維持されることが分かっている。

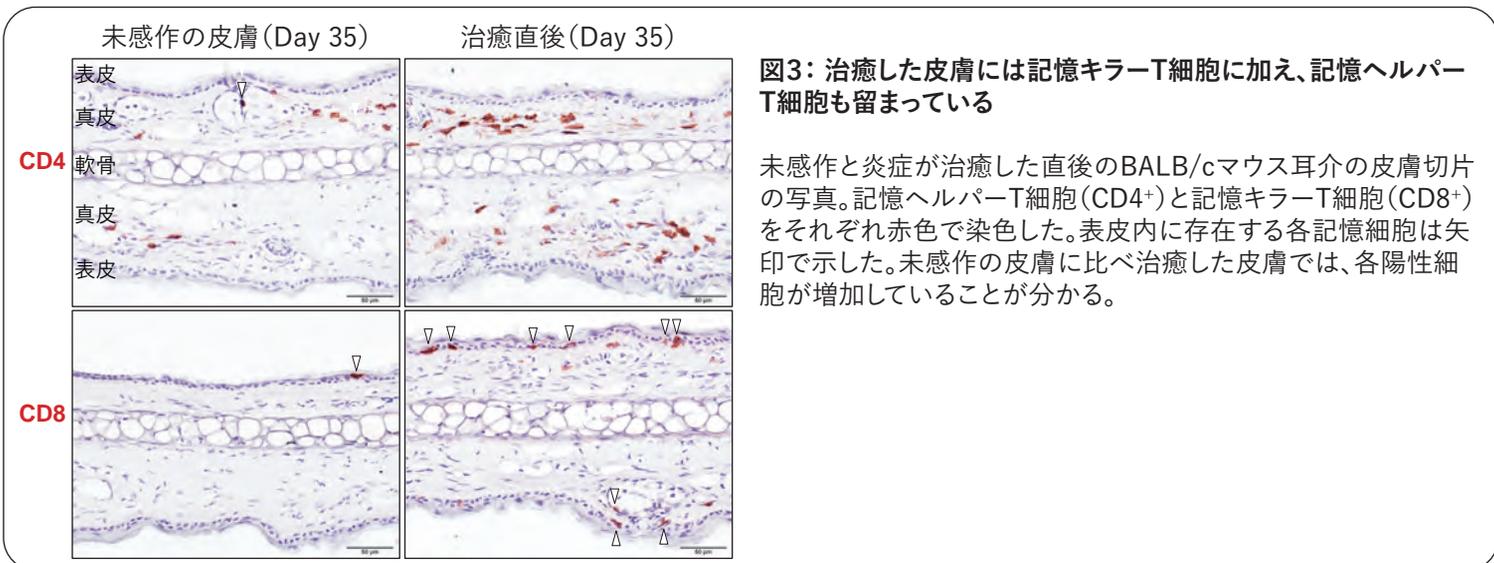
(B) C57BL/6マウスの皮膚局所の免疫記憶は、炎症終息後も皮膚に留まる記憶キラーT細胞(CD8⁺組織常在性記憶T細胞)により担われるが、この細胞は時間と共に皮膚から消失していく。

研究成果

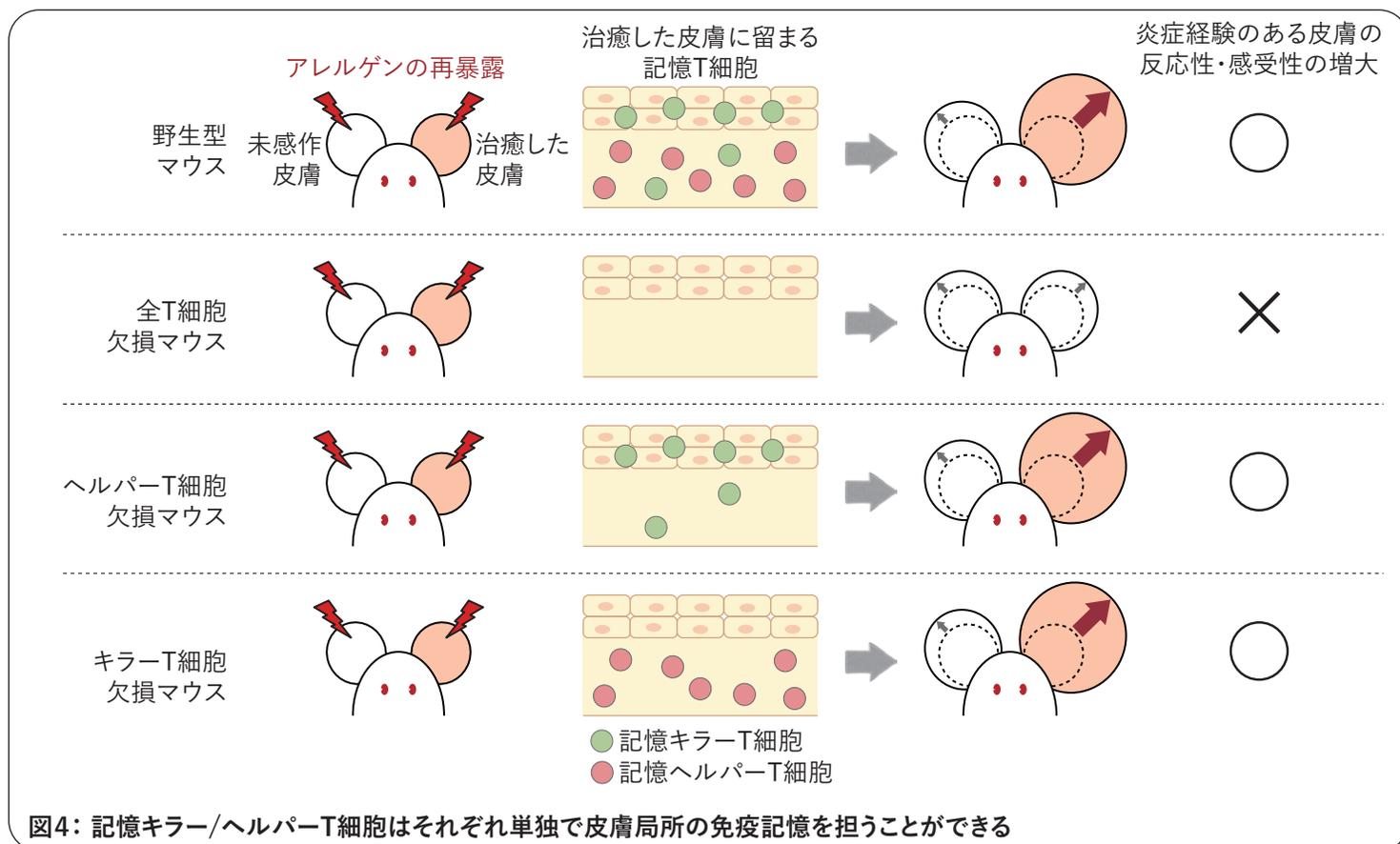
私たちは、皮膚局所の免疫記憶が長期間維持される仕組みを知るため、BALB/c マウスの接触過敏症（かぶれ）の実験系を用いました(図2)。右耳へのアレルゲン塗布(感作+チャレンジ)による最初の炎症が治癒した後、両耳にアレルゲン（1% TNCB）を再び塗布すると、治癒した皮膚は炎症未経験の皮膚に比べて大きく腫れました(図2)。さらに、未感作の皮膚がほとんど反応しない低濃度のアレルゲン（0.01% TNCB）に対しても炎症経験のある皮膚は強い腫れを示しました。よって炎症を経験した皮膚は局所の免疫記憶によりアレルゲンに対する感受性・反応性が高まることが分かります。この反応性の上昇は、最初の炎症が治癒し1年が経過した皮膚でも観察されたことから、皮膚局所の免疫記憶が長期間維持されることを確認できました。



次に、局所の免疫記憶を維持する細胞が何であるかを知るために、炎症が治癒した直後の皮膚を解析すると、これまでの報告通り、炎症時に皮膚に集積したアレルゲン特異的なキラー T 細胞の一部が記憶細胞（CD8⁺ 組織常在性記憶 T 細胞）として主に表皮内に留まっていた（図3）。私たちはそれに加えて、真皮内で別の種類の T 細胞であるヘルパー T 細胞も炎症終息後に一部が記憶細胞（CD4⁺ 組織常在性記憶 T 細胞）として留まっていることを発見しました（図3）。



次に、キラーとヘルパー T 細胞のうち、どちらの記憶 T 細胞が皮膚局所の免疫記憶に重要かを知るため、炎症終息後の皮膚にどちらか一方の記憶 T 細胞のみが存在するマウスを実験的に作成したところ、どちらのマウスの皮膚もアレルゲン再暴露時に強い炎症反応を呈しました (図4)。また、T 細胞を欠損するマウスでは局所の免疫記憶は形成されませんでした (図4)。よって各々の記憶 T 細胞は単独で、皮膚局所の免疫記憶を担うことができることを発見しました。



炎症終息後、皮膚局所の免疫記憶を長期間維持するのはどちらの T 細胞でしょうか？皮膚を経時的に観察すると、記憶キラー T 細胞はこれまでの報告通り徐々に数が減少し、炎症が終息して1年ほどで皮膚からほぼ消失したのに対し、真皮の記憶ヘルパー T 細胞の数はこの期間中減少することなく維持され続けることを見出しました (図5)。よって本研究で、皮膚局所の免疫記憶は皮膚に留まり続ける記憶ヘルパー T 細胞により長期間維持されることが明らかになりました (図6)。

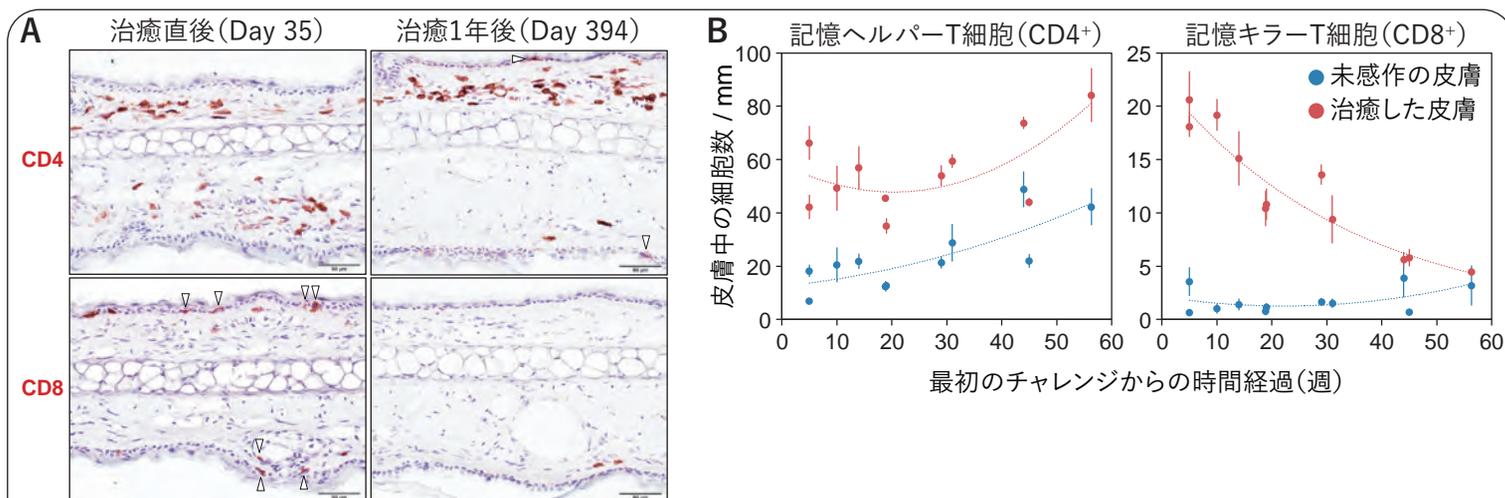


図5: 記憶ヘルパーT細胞(CD4⁺ 組織常在性記憶T細胞)は1年以上皮膚局所で維持される

(A) 炎症終息直後と、治療後1年(Day 394)が経過したBALB/cマウスの耳介皮膚切片の写真。記憶ヘルパーT細胞(CD4⁺)と記憶キラーT細胞(CD8⁺)をそれぞれ赤色で染色した。表皮内に存在する各記憶細胞は矢印で示した。

(B) 各皮膚切片中の記憶ヘルパーT細胞(CD4⁺)と記憶キラーT細胞(CD8⁺)の軟骨1 mm幅あたりの数の経時的な変化。

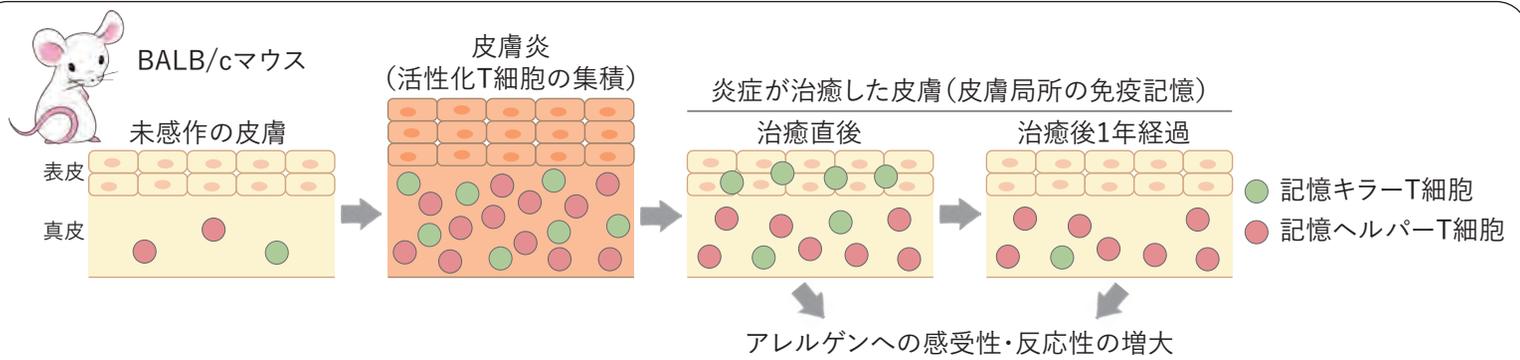


図6: 本研究の発見—皮膚局所の免疫記憶は記憶ヘルパーT細胞(CD4⁺ 組織常在性記憶T細胞)により長期間維持される

炎症により腫れた皮膚に集積した活性化ヘルパーT細胞とキラーT細胞の一部が、炎症終息後に組織常在性記憶T細胞として炎症を経験した現場に留まり、皮膚局所の免疫記憶を形成する。どちらの細胞も単独で皮膚局所の免疫記憶を担うことができる。記憶ヘルパーT細胞のみが長期間皮膚で維持されることで、局所の免疫記憶が維持される。

将来の展望

アトピー性皮膚炎や接触性皮膚炎などのアレルギー性皮膚疾患に加え、乾癬などの自己免疫性皮膚疾患も、治療による寛解後にしばしば（数年後でさえも）同一部位で再発します。近年、これら皮膚疾患の再発における、皮膚に留まる記憶キラーT細胞（CD8⁺ 組織常在性記憶T細胞）の役割が研究され始めていますが、私たちの研究は、長期間維持される皮膚局所の免疫記憶は皮膚に留まる記憶ヘルパーT細胞（CD4⁺ 組織常在性記憶T細胞）が担うことを示しています。実際の炎症性皮膚疾患が寛解したヒトの皮膚においても、記憶キラー/ヘルパーT細胞が残存しているという報告が増えつつあります。本研究から、皮膚局所の免疫記憶を解消し疾患の再発を防ぐためには、記憶キラーT細胞だけでなく、記憶ヘルパーT細胞も皮膚から取り除くべき重要なターゲットであることが明らかになりました。この成果を元に、皮膚局所の免疫記憶を標的とした炎症性皮膚疾患の新しい治療法が開発されることが期待されます。

論文情報

題名：CD4⁺ resident memory T cells mediate long-term local skin immune memory of contact hypersensitivity in BALB/c mice (BALB/c マウスの接触過敏症における皮膚局所の長期免疫記憶は CD4⁺ 組織常在性記憶T細胞により担われる)

著者：Akihiko Murata and Shin-Ichi Hayashi (村田暁彦、林真一)

掲載誌：Frontiers in Immunology. 2020;11:775. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00775

(<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00775/full>)

研究支援

本研究は JSPS 科研費 (JP18K08297、JP15K19076、JP19K07481) と武田科学振興財団による支援を受け行われました。