

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第43回会合

「病原性 Th2 細胞による慢性難治性 気道炎症の病態形成と制御」

講師 中山 俊憲 (なかやま としのり)

千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学 教授

日時 2020年9月9日(水) 18:00~19:15

場所 WEB 開催

参加費 無料

新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、本会合は **WEB 形式に変更**します。

1. 参加登録は事前申込み (E-mail)のみとし、定員(200名)になり次第締め切ります。
2. 参加予定者には、参加証を送付し、開催数日前に参加方法をお知らせします。
3. 既に、参加申込されている方には、同様に開催数日前に参加方法をお知らせします。

コーディネーター

山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

菊池 章 (大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

主催:公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp-2019@senri-life.or.jp Tel:06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

【要旨】

病原性 Th2 細胞による慢性難治性気道炎症の病態形成と制御

千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学 中山俊憲

「免疫記憶：Immunological Memory」は脊椎動物だけが持つ獲得免疫系（適応免疫系）の象徴的な現象で、リンパ球が主役を果たす。インフルエンザをはじめとする種々の感染症に対する予防接種は、免疫記憶の現象を利用した医療として大いに役立っている。逆に、アレルギーや自己免疫疾患、種々の慢性炎症疾患の発症や病態の遷延化に関与する有害な病原性（pathogenic）の免疫記憶細胞も存在する。有用な免疫記憶を増強させ、有害な免疫記憶（アレルゲン特異的記憶 Th2 細胞など）を抑制するといった免疫記憶の制御法は未だ解明されていない。私たちは、免疫記憶の成立と維持に関わる細胞、分子、遺伝子レベルの研究を行ってきた。

今回は、種々の慢性炎症疾患の発症や病態の遷延化に関与する有害な記憶型病原性 Th2 細胞(Pathogenic Th2 cell: Tpath2 cell)をご紹介します。私たちが提唱している「Pathogenic Th population disease induction model」では、Th1 病や Th2 病は Th1/Th2 のバランスの崩れによって起こるのではなく、pathogenic な Th1/Th2/Th17 細胞分画が、特に記憶細胞になる段階で（環境の影響を受けて）生じ、この“病原性記憶 Th 細胞”が炎症疾患を起こすと考える（Nakayama et al. Ann. Rev. Immunol. 2017）。慢性アレルギー性気道炎症巣における“病原性記憶 Th2 細胞”による炎症の慢性化・遷延化のメカニズムについて、気管支喘息動物モデルや慢性好酸球性副鼻腔炎（ECRS）患者のポリープを用いたヒトの炎症巣での解析を紹介する。特に、最近明らかにした繊維化を誘導する病原性記憶 Th2 細胞の解析（Morimoto et al. Immunity 2018）、また、最近明らかになったアスペルギルス（真菌）による肺線維化における組織常在性記憶病原性 T 細胞と制御性 T 細胞の役割に関する知見をご紹介します（Ichikawa et al. Nature Immunology, 2019）。慢性炎症疾患の病態を「病原性免疫記憶 Th 細胞の形成・浸潤・維持・再活性化」の結果と捉え、病原性免疫記憶 Th1/Th2/Th17 細胞を制御することで難治性の慢性炎症疾患をコントロールするという新たな治療戦略のコンセプトをご紹介します。

【講師略歴】

1984年 山口大学医学部卒業
1988年 東京大学大学院医学系研究科修了
1988年 米国国立癌研究所客員研究員
1991年 東京大学医学部免疫学教室 助手
1995年 東京理科大学生命科学研究所 助教授
1998年 千葉大学大学院医学研究院 助教授
2001年 同 教授
2014年 千葉大学副学長
2015年 千葉大学大学院医学研究院長・医学部長（現在に至る）

受賞： 2000年 第3回日本免疫学会賞
2004年 第14回アボットジャパン・アレルギー学術奨励賞

学会役員等： 日本免疫学会理事、評議員
日本アレルギー学会理事、代議員
日本がん免疫学会理事
日本癌学会評議員
日本バイオイメージング学会評議員

【主要論文】

1. Endo, Y., Iwamura, C., Kuwahara, M., Suzuki, A., Sugaya, K., Tumes, D. J., Tokoyoda, K., Hosokawa, H., Yamashita, M., and **Nakayama, T.**: Eomesodermin controls interleukin-5 production in memory T helper 2 cells through inhibition of activity of the transcription factor GATA3. *Immunity* 35:733-745 (2011).
2. Tumes, D. J., Onodera, A., Suzuki, A., Shinoda, K., Endo, Y., Iwamura, C., Hosokawa, H., Koseki, H., Tokoyoda, K., Suzuki, Y., Motohashi, S., and **Nakayama, T.**: The polycomb protein Ezh2 regulates differentiation and plasticity of CD4⁺ T helper type 1 and type 2 cells. *Immunity* 39(5): 819-832 (2013). /10.1016/j.immuni.2013.09.012
3. Endo, Y., Hirahara, K., Iinuma, T., Shinoda, K., Tumes, D. J., Asou, K. H., Matsugae, N., Obata-Ninomiya, K., Yamamoto, H., Motohashi, S., Oboki, K., Nakae, S., Saito, H., Okamoto, Y., and **Nakayama, T.**: The Interleukin-33-p38 kinase axis confers memory T helper 2 cell pathogenicity in the airway. *Immunity* 42(2):294-308 (2015). /10.1016/j.immuni.2015.01.016

4. Shinoda, K., Hirahara, K., Iinuma, T., Ichikawa, T., Suzuki, A. S., Sugaya, K., Tumes, D. J., Yamamoto, H., Hara, T., Tani-ichi, S., Ikuta, K., Okamoto, Y., and **Nakayama, T.**: Thy1⁺IL-7⁺ lymphatic endothelial cells in iBALT provide a survival niche for memory T-helper cells in allergic airway inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113(20):E2842-51 (2016). /10.1073/pnas.1512600113
5. Hayashizaki, K., Kimura, M. Y., Tokoyoda, K., Hosokawa, H., Shinoda, K., Hirahara, K., Ichikawa, T., Onodera, A., Hanazawa, A., Iwamura, C., Kakuta, J., Muramoto, K., Motohashi, S., Tumes, D. J., Iinuma, T., Yamamoto, H., Ikehara, Y., Okamoto, Y., and **Nakayama, T.**: Myosin light chain 9 and 12 are functional ligands for CD69 that regulate airway inflammation. *Sci. Immunol.* 1(3):pp. eaaf9154 (2016). /10.1126/sciimmunol.aaf9154
6. **Nakayama, T.**, Hirahara, K., Onodera, A., Endo, Y., Hosokawa, H., Shinoda, K., Tumes, D. J., and Okamoto, Y.: Th2 cells in health and disease. *Annu. Rev. Immunol.* 35:53-84 (2017). /10.1146/annurev-immunol-051116-052350
7. **Nakayama, T.**: Introduction to “allergic inflammation”. *Immunol. Rev.* 278(1):5-7 (2017). /10.1111/imr.12566
8. Morimoto, Y., Hirahara, K., Kiuchi, M., Wada, T., Ichikawa, T., Kanno, T., Okano, M., Kokubo, K., Onodera, A., Sakurai, D., Okamoto, Y., and **Nakayama, T.**: Amphiregulin-producing pathogenic memory T helper-2 cells instruct eosinophils to secrete osteopontin and facilitate airway fibrosis. *Immunity* 49(1):134-150 (2018). /10.1016/j.immuni.2018.04.023
9. Endo, Y., Onodera, A., Obata-Ninomiya, K., Koyama-Nasu, R., Asou, H. K., Ito, T., Yamamoto, T., Kanno, T., Nakajima, T., Ishiwata, K., Kanuka, H., Tumes, D. J., and **Nakayama, T.**: Acc1 determines memory potential of individual CD4⁺ T cells by regulating *de novo* fatty acid biosynthesis. *Nat. Metab.* 1(2):261-275 (2019). /10.1038/s42255-018-0025-4
10. Ichikawa, T., Hirahara, K., Kokubo, K., Kiuchi, M., Aoki, A., Morimoto, Y., Kumagai, J., Onodera, A., Mato, N., Tumes, D. J., Goto, Y., Hagiwara, K., Inagaki, Y., Sparwasser, T., Tobe, K., and **Nakayama, T.**: CD103^{hi} T_{reg} cells constrain lung fibrosis induced by CD103^{lo} tissue-resident pathogenic CD4 T cells. *Nat. Immunol* 20:1469-1480 (2019).

◇ 著作権法に基づき、講演の映像・音声、ならびに講演要旨は、ブログ・SNSへの掲載等へ、複製または転用するなど、二次利用することを禁じます。