

令和5年7月19日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学
アメリカ合衆国イリノイ大学

AIDS 治療開始後の呼吸不全を誘発していた 免疫細胞の働きを解明

～T細胞の脳内侵入による神経ネットワーク断裂メカニズムから治療開発に期待～

【発表のポイント】

東北医科薬科大学薬学部・病態生理学教室の河野資講師、高橋知子教授らとアメリカ合衆国イリノイ大学の井上誠准教授らのグループは、クリプトコッカス関連免疫再構築症候群（C-IRIS）の重大な呼吸不全が、免疫細胞（T細胞）の脳への侵入に起因することを解明しました。脳へ侵入したT細胞が神経細胞を傷つけ、脳から肺への神経ネットワークを切断するメカニズムを明らかにし、新しい治療薬のターゲットを提案するものです。本研究成果は2023年6月28日（グリニッジ標準時）に英科学雑誌『Nature Communications』に公開されました。

1. 【研究のポイント】

- クリプトコッカス^{注1}関連免疫再構築症候群（C-IRIS）^{注2}でおこる重大な呼吸不全の原因が肺の損傷によるものではなく、脳の損傷によるものであることを明らかにしました。
- C-IRISに伴う呼吸不全は、CD4陽性T細胞のCCL8-CCR5経路による脳への浸潤により発症することを明らかにしました。
- CD4陽性T細胞のエフリンB3とセマフォリン6Bの発現亢進が神経細胞形態変化の引き金となり、神経ネットワークが断裂することで呼吸不全になることを明らかにしました。

- CCR5阻害剤やエフリンB3/セマフォリン6Bを標的とする新しい治療法の開発が期待されます。

2. 研究の概要と背景

【概要】

クリプトコッカス関連免疫再構症候群（C-IRIS）は、抗レトロウイルス療法^{注3}を受けている免疫不全患者に頻繁に発生する症候群です。この疾患は、呼吸不全を含む多くの重篤な症状を示し予後が極めて不良であります。研究グループはこれまでに構築したC-IRISの動物モデルを利用して、C-IRIS状態に関連する呼吸不全がCD4陽性T細胞の脳への浸潤に起因することを実証しました。CD4陽性T細胞はCCL8^{注4}-CCR5^{注5}応答性を利用して脳に侵入し、発現上昇したエフリンB3 よびセマフォリン6Bを使い、呼吸機能をコントロールしている脳孤束核（NTS）神経の形態変化をもたらし、脳から肺への神経ネットワークの切断を引き起こすことを明らかにしました。この発見により、呼吸不全の発症メカニズムを標的としたC-IRIS治療薬開発が期待されます。

【研究背景】

クリプトコッカス関連免疫再構症候群（C-IRIS）は、クリプトコッカス感染症を合併したHIV感染患者さんが抗レトロウイルス療法を受け、T細胞を中心とした免疫系の再構築が行われている最中に、髄膜炎やリンパ節腫脹、呼吸不全を引き起こす症候群です。免疫過剰反応が関わっており、死亡率は8-30%と命を脅かす病態です。原因の1つである呼吸機能の異常はC-IRISの20%に認められますが、その機序については明らかではありませんでした。私たちは、以前C-IRISモデルマウスの作成に成功していましたので、今回このモデルを改良した新たなモデルマウス活用して呼吸機能不全がどのように起こるのかを解析しました。

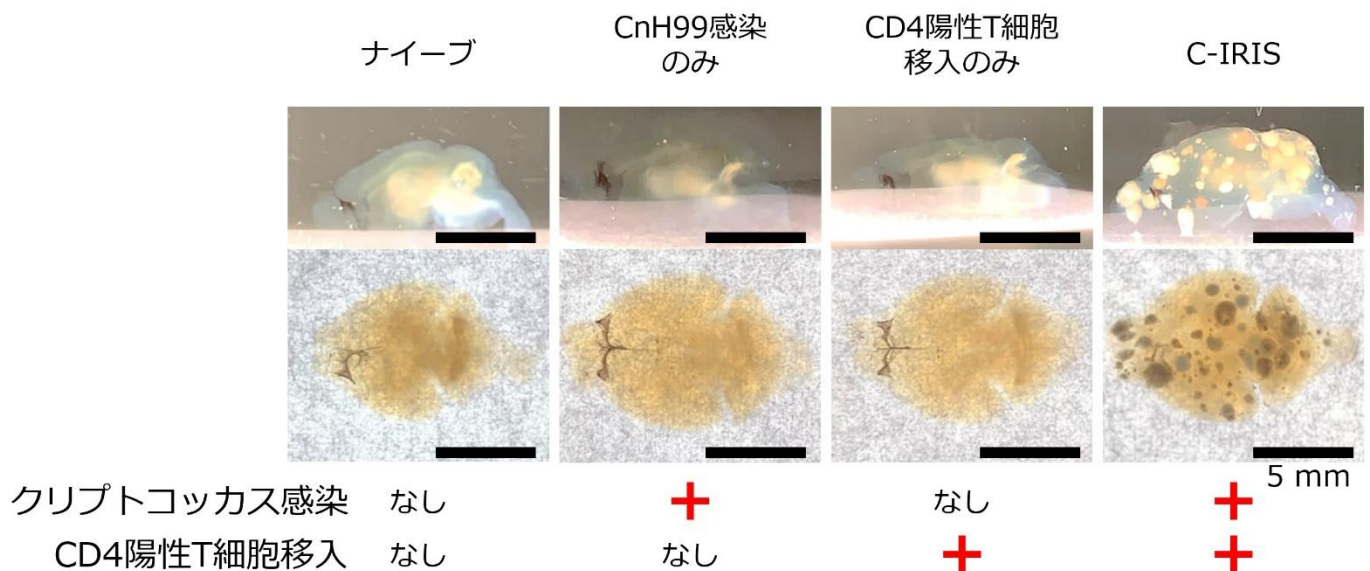
【研究内容】

C-IRIS モデルマウスには、T細胞のみ欠如した免疫不全マウスを用い、予めクリプトコッカスを鼻腔投与し、3週間後、CD4陽性T細胞を移入することにより作成しました。このC-IRISマウスでは、無処置群、クリプトコッカス感染群、CD4陽性T細胞移入群に比較して、呼吸数の低下や血中酸素飽和度の低下が認められ、また死亡率も高く、ヒトC-IRISと同様の病態を示していることが確かめられました。C-IRISマウスにおける脳の病変を解析したところ、脳軟化を示す泡状病巣が多数認められ（下図）その周辺にはクリプトコッカスとCD4陽性T細胞の集積が認められました。さらに、C-IRISを発症しているマウスからCD4陽性T細胞を採取し、クリプトコッカス感染マウスの脳室に移入するだけで、呼吸不全が生じることから、脳へのT細胞浸潤が呼吸不全の引き金となることが推測されました。次に私たちは、呼吸機能を司っている脳幹の孤束核に注目して解析を行いました。C-IRISマウスではCD4陽性T細胞が孤束核に存在し、孤束核神経細胞の樹状突起退縮や神経ネットワークの断裂が認められました。さらに直接的な神経細胞障害を確かめるために、C-IRISマウス由

来のCD4陽性T細胞と神経細胞を共培養すると、生体内と同様に、神経細胞樹状突起の退縮が認められました。次に神経突起の退縮に関わっていることが知られているエフリンとセマフォリンの発現について調べました。その結果、C-IRIS由来CD4陽性T細胞においてはエフリンB3とセマフォリン6Bの発現が亢進していることが明らかになりました。そこで、これらの発現を抑制するshRNAをCD4陽性T細胞に処置したところ、神経突起の退縮と呼吸抑制が回復することが明らかになりました。続いてCD4陽性T細胞が末梢から脳に浸潤する機序について解析しました。C-IRISの脳においてはケモカインの1つであるCCL8が高発現しており、しかもCD4陽性T細胞においてもCCL8が作用するCCR5の高発現が認められました。CCR5欠損T細胞あるいはCCR5阻害薬Maravirocを用いた実験では、孤束核における神経細胞障害の改善とともに、呼吸抑制の回復が認められました。以上の結果より、CCL8-CCR5の活性化に伴うCD4陽性T細胞の脳への浸潤と、それに引き続き起こるCD4陽性T細胞による脳神経障害と神経ネットワークの断裂が、C-IRISにおける重篤な呼吸不全の原因であることが明らかになりました。

【今後の展望】

現在、C-IRISにおける過剰な炎症反応を抑制するため、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）や副腎ステロイドが使用されています。しかしながら、これらの薬剤の使用により、免疫反応が弱まることで、既存の感染症を悪化し、さらに、新しい感染症に罹りやすくなったりします。今回の私たちの研究から、CCL8、CCR5、エフリンB3およびセマフォリン6Bが新しい治療薬のターゲットになりうることを見出すことができました。



本プレスリリースの図は原著論文の図を引用、改変したものを使用しています。

【論文名】

英文タイトル：T Cell Infiltration into the Brain Triggers Pulmonary Dysfunction in Murine Cryptococcus-associated IRIS

（日本語名）：クリプトコッカス関連免疫再構築症候群における肺機能不全は脳への T 細胞浸潤が引き起こす

掲載紙：Nature Communications

DOI：10.1038/s41467-023-39518-x

【著者名】

Tasuku Kawano, Jinyan Zhou, Haneen Salah, Andrea Dayal, Yuzuki Ishikawa, Shehata Anwar, Tomoko Takahashi, Katelyn Boetel, Kamal Sharma and Makoto Inoue

【用語説明】

（注1）クリプトコッカス：酵母の一種（学名Cryptococcus neoformans）であり、免疫力の低下にともなう日和見感染症（クリプトコッカス症）の原因病原体。

（注2）免疫再構築症候群：Immune Reconstitution inflammatory Syndrome (IRIS) 免疫抑制状態のときに存在していた抗原に対する炎症反応が、免疫抑制からの回復に伴い増悪した状態である。HIV感染症において、ART治療を開始するとともに、既存の日和見感染症が悪化したり、新たに疾患が出現する症候群をいう。

（注3）抗レトロウイルス療法：主にヒト免疫不全ウイルス（HIV）の増殖を抑え込み免疫細胞を回復させ、免疫機能の回復および維持が期待できる治療法＝antiretroviral therapy (ART)

（注4）CCL8：免疫細胞を呼び寄せることができるたんぱく質の一種。

（注5）CCR5：CCL8を感知する受容体

【本件に関するお問い合わせ先】 東北医科薬科大学 薬学部 病態生理学教室 講師 河野 資 TEL：022-234-4181（小松島） E-mail：byoutaiseiri@tohoku-mpu.ac.jp UNIVERSITY OF ILLINOIS URBANA-CHAMPAIGN Department of Comparative Biosciences College of Veterinary Medicine NEUROIMMUNOLOGY Dr. Makoto Inoue TEL：+1 (217) 300-4085 E-mail：makotoi@illinois.edu	（取材に関すること） 学校法人東北医科薬科大学 広報室 担当：金子（かねこ）、関根（せきね） TEL：022-727-0357(直通) E-mail：koho@tohoku-mpu.ac.jp
---	--