

ミエロイド系細胞産生を誘導する新たな因子の発見とその応用

金山剛士

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生体防御学分野

【研究の背景】

IL-10 は主要な抑制性(抗炎症性)サイトカインとして知られており、炎症や免疫反応、細胞死などを抑制することで恒常性の維持に寄与している。しかしながら、免疫系における IL-10 の役割は詳細に解析されてきた一方で、造血系における IL-10 の役割については十分に理解されていない。

全身的な感染や炎症においては、好中球や単球のようなミエロイド系細胞の分化が強く誘導され、自然免疫が強化される。この仕組みは「緊急時造血応答(Emergency myelopoiesis)」と呼ばれる造血応答であり、感染からの生体防御に寄与する一方、炎症を重症化させる一因となる¹⁾。緊急時造血応答は炎症性サイトカインによって誘導されることが知られている。申請者は、緊急時造血応答のメカニズムについて研究を進めるなかで^{2,3)}、免疫系では炎症に拮抗する IL-10 が、造血系では炎症性サイトカインと同様に緊急時造血応答を亢進させることを発見した(未発表データ)。しかしながら、IL-10 は全身の炎症強度そのものに影響を与える可能性があるため、この結果が IL-10 の造血幹前駆細胞に対する直接的な効果であるかは不明であった。

【目 的】

本研究では、IL-10 が造血幹前駆細胞の直接的なミエロイド系細胞産生誘導因子であるという仮説を立て、これを証明するとともに、抗 IL-10 抗体の局所的投与による造血制御が可能であるか検証を行う。

【方 法】

【実験1】造血幹前駆細胞への効果が直接的なものか検証するため、*Il10^{flax/flax}; Rosa26-CreER* マウスにタモキシフェンを5回投与して IL-10 受容体(IL-10R)を欠損させたマウスから造血幹前駆細胞を回収し、これを IL-10 受容体が欠損していない CAG-EGFP マウスから回収した造血幹前駆細胞と1:1で混合したものをレシピエントである CD45.1 発現マウスの骨髄に移植した。このマウスにリポポリサッカライド(LPS)を投与して急性炎症を誘導した後、移植した細胞から分化した好中球や単球の割合を調べた。

【実験2】IL-10 を抑制することで自然免疫細胞の供給を抑制できるか検討するため、IL-10 に対する中和抗体をマウスの左脛骨の骨髄内に、コントロール抗体を右足脛骨の骨髄内に投与した。その後、LPS を投与し、左右の骨髄で誘導される自然免疫細胞の数を計測することで、IL-10 中和抗体の局所的な投与が、骨髄における緊急時造血応答を制御し得るか検討した。

【結 果】

【実験1】の結果、IL-10R を欠損した造血幹前駆細胞は IL-10R を欠損していないものと比較してこれら自然免疫細胞の産生が低下していることが分かった。

【実験2】の結果、IL-10 中和抗体を投与した左足の骨髄では、コントロール抗体を投与した右足と比較して、LPS 投与に

よって誘導される単球や好中球数が有意に低下することを見出した。

【考 察】

本研究の結果から、抗炎症性因子として知られる IL-10 が、造血系では自然免疫細胞供給を亢進させる機能があることが分かった。また、この IL-10 の効果は造血幹前駆細胞が発現する IL-10R を介した直接的なものであることが明らかとなった。さらに、骨髄内の IL-10 を抗体で中和することで、LPS 投与後の緊急時造血応答によって誘導される自然免疫細胞産生を抑制できることを生体内で証明することに成功した。以上の結果を含む論文は *Journal of Experimental Medicine* 誌に掲載が決定している (Kanayama et al. *J Exp Med.* (2023) *In press*)。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

現代においても、全世界の死因の約 20% が敗血症に関与しているとされている⁴⁾。好中球や単球は、感染症における生体防御を担っている一方、組織傷害や炎症の増悪化にも深く関与している。IL-10 の中和等によって、これらの細胞の供給が制御出来れば、サイトカイン放出症候群や敗血症などの疾患に対して、炎症を和らげて症状を緩和する新たな臨床的アプローチへと昇華出来る可能性がある。

【参考・引用文献】

1. Markus G Manz and Steffen Boettcher, Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):302-14.
2. Masashi Kanayama, Shengjie Xu, Keiko Danzaki, Jason R Gibson, Makoto Inoue, Simon G Gregory, Mari L Shinohara, Skewing of the population balance of lymphoid and myeloid cells by secreted and intracellular osteopontin. *Nat Immunol.* 2017;18(9):973-984.
3. Kanayama M, Izumi Y, Yamauchi Y, Kuroda S, Shin T, Ishikawa S, Sato T, Kajita M, Ohteki T. CD86-based analysis enables observation of bona fide hematopoietic responses. *Blood.* 2020;136(10):1144-1154.
4. Kristina E Rudd et. al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020 Jan 18;395(10219):200-211.