

移植片対宿主病の新たなバイオマーカーを発見

～大腸杯細胞傷害が移植片対宿主病の病態形成に寄与し、そのバイオマーカーとなる～

ポイント

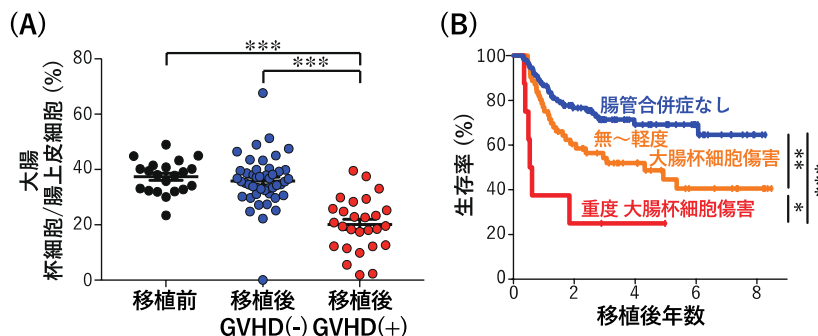
- ・大腸杯細胞が抗菌分子 Lypd8 と協働して移植片対宿主病(GVHD)を抑制していることを発見。
- ・大腸杯細胞を保護することでGVHDを軽減できることを発見。
- ・大腸杯細胞が移植患者のGVHDの診断・治療・予後予測のバイオマーカーとなることを発見。

概要

北海道大学大学院医学研究院の豊嶋崇徳教授・橋本大吾准教授らの研究グループは、白血病などの血液悪性腫瘍の治療に用いられる同種造血幹細胞移植^{*1,2}の合併症である腸管GVHD^{*3}において、大腸杯細胞の障害が生じ、大腸杯細胞によって形成される粘液層のバリア機能が破綻することを、マウスモデルを利用して発見しました。こうしたバリア機能の破綻は、病原性腸内細菌の生体内への侵入を招き、さらなるGVHDの悪化につながります。さらに本研究では、杯細胞の増殖因子であるインターロイキン25(IL-25)を移植前に投与して杯細胞を保護することでGVHDが軽減することも発見しました。大腸杯細胞によって形成される粘液層は、空間的に細菌叢と粘膜上皮を隔てる物理的バリアとしてのみならず、細菌の運動性を低下させる抗菌物質であるLypd8^{*4}を豊富に保持する化学的バリアとしても重要な役割を果たしていることがわかりました。

以上のマウスでの結果を踏まえて、同種造血幹細胞移植を受けた患者検体において大腸杯細胞とGVHDとの関係を検討しました。同種造血幹細胞移植後には様々な腸管合併症を発症しますが、大腸杯細胞はGVHDで特異的に減少しており、杯細胞数は腸管GVHDの重症度や治療反応性と相関することが判明しました。さらに、杯細胞傷害の重症度は移植後の生存率とも関連することがわかりました。このような結果から、大腸杯細胞がGVHDの診断・治療モニター・予後予測のバイオマーカーや、治療標的として臨床応用されることが期待されます。

なお、本研究成果は、2020年7月1日(水)公開のScience Translational Medicine誌に掲載されました。



同種造血幹細胞移植後の患者大腸生検標本で、GVHD発症群で特異的に大腸杯細胞が減少し(A)、その傷害度と生命予後が相関する(B)

【背景】

同種造血幹細胞移植は白血病などの血液悪性腫瘍の根治的治療ですが、感染症や GVHD はその代表的合併症であり、ときに致死的となります。近年、腸内細菌の乱れが GVHD や移植予後と関連することが様々なグループから報告されています。移植後に腸内細菌叢が乱れると、有益な共生菌が減少し有害な病原体の増殖が見られます。こうした状況において、大腸杯細胞は糖タンパク質の一種であるムチンを分泌して粘液層を構成し、生体を防御する最後の砦となっています。特に腸内細菌の多くが存在する大腸では、粘液層は2層構造をとり、緻密な内層は、腸内細菌に対する物理的バリアになるとともに、抗菌物質を内包することで化学的バリアとしても機能しています。

以前から腸管 GVHD で杯細胞が減少することが知られていましたが、その意義については不明でした。そこで研究グループは、マウスモデルとヒト臨床検体を用いて、大腸に特異的な抗菌物質である Lypd8 に注目し、杯細胞が形成する粘液層による腸管バリア機構が腸管 GVHD 病態生理に及ぼす影響について検討を行いました。

【研究手法】

マウスに骨髄移植を行い、同種移植後の大腸杯細胞数の変化、粘液層の形状変化、腸上皮への細菌の侵入について検討しました。続いて、杯細胞増殖因子である IL-25 を骨髄移植前のマウスに投与して杯細胞を保護した場合の GVHD に及ぼす影響について検討しました。さらに抗菌物質である Lypd8 を欠損するノックアウトマウスにおいても同様の検討を行い、粘液層と抗菌物質との相互作用が GVHD に及ぼす影響について検討を行いました。

最後に北海道大学病院で行った同種造血幹細胞移植を受けた患者さんから得られた大腸の生検検体を用いて、杯細胞の多寡と GVHD の有無や臨床経過との関係性について検討しました。

【研究成果】

腸管 GVHD では大腸杯細胞が大きく減少していました。大腸杯細胞が傷害されることで、正常な粘液の2層構造は破綻し、腸上皮への細菌浸潤が生じて、GVHD をさらに悪化させることが明らかになりました(図 1(A))。一方、IL-25 を投与して杯細胞を保護することで、腸管 GVHD が軽減されることもわかりました。Lypd8 は杯細胞とは異なる腸上皮細胞から分泌される大腸特異的な抗菌物質で、細菌の運動性を阻害して細菌の生体内への侵入を防ぎます。腸管 GVHD では Lypd8 の産生自体は正常でしたが、粘液層の破綻によって Lypd8 を高濃度に保持することが困難になることがわかりました(図 1(B))。IL-25 を用いた杯細胞保護による GVHD 軽減効果は、Lypd8 ノックアウトマウスでは認められなかったことから、杯細胞が形成する大腸粘液層は Lypd8 と協働して、腸内細菌の侵入を防ぎ、GVHD の重症化を抑制していることがわかりました。

同種造血幹細胞の移植後には様々な腸管合併症をきたしますが、患者検体を用いた検討では腸管 GVHD で特異的に大腸杯細胞が減少していました。また、その減少度は腸管 GVHD の重症度に比例し、治療による GVHD の改善にともなって杯細胞も回復していました。さらに杯細胞の傷害度は移植予後と相関し、重度の傷害を受けた群ではより死亡率が高いことがわかりました。

【今後への期待】

大腸杯細胞や抗菌物質 Lypd8 の GVHD 病態形成における意義が解明されたことで、これらが新たな GVHD 予防・治療のターゲットとなりえます。また臨床においては、大腸杯細胞が腸管 GVHD の診断・治療モニター・予後予測の新たなバイオマーカーとなることが期待されます。

論文情報

論文名 Intestinal goblet cells protect against GVHD after allogeneic stem cell transplantation via Lypd8 (大腸杯細胞は Lypd8 を介して同種造血幹細胞移植後の GVHD から保護する)

著者名 荒 隆英¹, 橋本大吾¹, 早瀬英子¹, Clara Noizat¹, 菊池 遼¹, 長谷川祐太¹, 松田可奈², 小野尚子², 松野吉宏³, 江端 浩¹, 小笠原励起¹, 高橋秀一郎¹, 大東寛幸¹, 横山絵美¹, 松尾恵太郎^{4,5}, 杉田純一¹, 小野澤真弘¹, 奥村 龍⁶, 竹田 潔⁶, 豊嶋崇徳¹ (1北海道大学大学院医学研究院血液内科学教室, 2北海道大学大学院医学研究院消化器内科学教室, 3北海道大学病院病理部, 4愛知県がんセンター研究所がん予防研究分野, 5名古屋大学医学系研究科がん分析疫学教室, 6大阪大学免疫学フロンティア研究センター粘膜免疫学教室)

雑誌名 Science Translational Medicine (トランスレーショナル医療の国際専門雑誌)

DOI 10.1126/scitranslmed.aaw0720

公表日 2020年7月1日(水)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 教授 豊嶋崇徳 (てしまたかのり)

T E L 011-706-7214 F A X 011-706-7823 メール teshima@med.hokudai.ac.jp

北海道大学大学院医学研究院 准教授 橋本大吾 (はしもとだいご)

T E L 011-706-7214 F A X 011-706-7823 メール D5hash@pop.med.hokudai.ac.jp

U R L <http://www.hokudai-hematology.jp/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

【参考図】

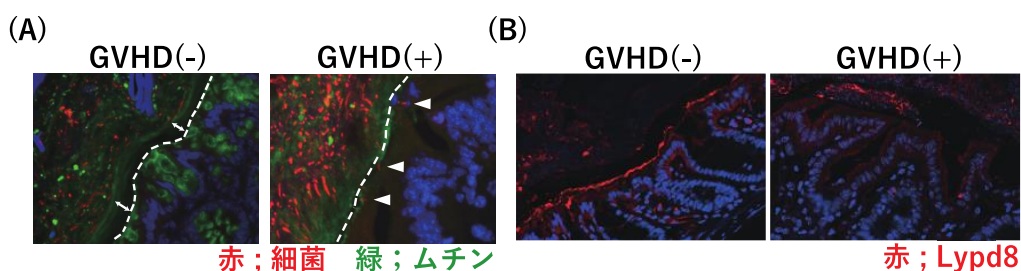


図 1. (A) 腸管 GVHD を発症しなかったマウス(GVHD(-))と発症したマウス(GVHD(+))の大腸。白点線の左側が管腔側, 右側が上皮側となる。細菌は赤, 粘液を形成するムチンは緑で示した。GVHD(-)では粘液層は 2 層構造となり, 内層は非染色帯となる(白両矢印)。細菌は上皮側へ浸潤していない。一方 GVHD(+)では, 非染色帯が消失して 2 層構造が破綻し, 大腸上皮側へ細菌が浸潤している (白矢頭)。(B) マウスの大腸。(A)と同じく, 左側が管腔側, 右側が上皮側となる。Lypd8 を赤で示した。腸上皮表面の Lypd8 が GVHD(+)では減少している。

【用語解説】

- *1 造血幹細胞 … 分裂して自分と同じ細胞を作る能力(自己複製能)と、より成熟した複数の種類の細胞へ分化する能力(多分化能)を持つ細胞を幹細胞という。特に骨髄などに存在する、全ての血液細胞に分化する能力を持つ幹細胞を造血幹細胞という。

- *2 造血幹細胞移植 … 造血幹細胞を移植することで、通常の化学療法では治すことが難しい血液がんなどの疾患を完治させることを目的として行う治療。化学療法に比べて、強い副作用や合併症が生じることがある。特に、患者自身の細胞ではなく、第三者のドナーから提供された造血幹細胞を移植するものを、同種造血幹細胞移植という。

- *3 GVHD … 移植片対宿主病。移植細胞に含まれる T細胞などの免疫細胞が、患者の体を異物とみなして種々の臓器を傷つけてしまう移植後合併症。

- *4 Lypd8 … 大腸の上皮細胞に発現する GPI アンカー型膜タンパク質。正式名称は Ly6/PLAUR domain-containing protein 8。近年、Lypd8 が大腸管腔に分泌されると腸内細菌と結合して運動性を抑え、細菌の腸上皮への侵入を抑制し、腸管炎症を抑えることが発見された。