

2022
JAN
特別号

NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

実患者における同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞の特徴 ～ウイルス免疫再構築の動態解明と新規免疫療法開発に向けて～

自治医科大学医学部総合医学 1 (血液科) の仲宗根秀樹 学内准教授らは、同種造血幹細胞移植後の実際の患者検体を用いて、移植後合併症として非常に重要なサイトメガロウイルスの再活性化に着目し、サイトメガロウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞のクローン解析と遺伝子発現プロファイル解析により、サイトメガロウイルス再活性化パターン毎の特徴を明らかにしました。本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 感染症研究革新イニシアティブ (J-PRIDE) (研究開発代表者 仲宗根秀樹) の支援を受け行ったものです。

論文タイトル：

【Features of repertoire diversity and gene expression in human cytotoxic T cells following allogeneic hematopoietic cell transplantation】

論文著者：

Hideki Nakasone, Machiko Kusuda, Kiriko Terasako-Saito, Koji Kawamura, Yu Akahoshi, Masakatsu Kawamura, Junko Takeshita, Shunto Kawamura, Nozomu Yoshino, Kazuki Yoshimura, Yukiko Misaki, Ayumi Gomyo, Kazuaki Kameda, Masaharu Tamaki, Aki Tanihara, Shun-ichi Kimura, Shinichi Kako, and Yoshinobu Kanda

掲載雑誌： Commun Biol. 2021 Oct 11;4(1):1177. doi: 10.1038/s42003-021-02709-7.

Q1. 今回の研究を行うまでの経緯を教えてください。

悪性腫瘍に対する抗がん剤治療やリウマチなど自己免疫疾患に対する免疫抑制治療によりもたらされる免疫不全状態では、一般的にはありふれたウイルスであっても命に係わる合併症を引き起こすことがあります。特に、血液悪性腫瘍（白血病や悪性リンパ腫など）の根治治療の一つである同種造血幹細胞移植では、ウイルス感染管理は、生命予後だけでなく生活の質 (QOL) の改善にもつながる重要なテーマの一つであり、ウイルスに対する体内での免疫再構築の理解が急務とされています。移植後ウイルス感染症の中でも、特にサイトメガロウイルスの再活性化は、重度の肺炎、腸炎、肝炎、網膜炎などにつながる危険があります。

長期的なサイトメガロウイルス感染のコントロールには、薬剤による治療だけでなく、患者体内での免疫による制御が必要とされますが、サイトメガロウイルスの再活性化を反復してしまう症例は少なくありません。そこで本研究グループは、実際に移植を受けた患者検体を用いて、ウイルス制御において重要な T 細胞の特徴を再活性化のパターンに応じて明らかにすることに挑戦しました。

Q2. 今回の研究の成果を教えてください。

本研究では、HLA（ヒト白血球抗原）の一種である HLA-A24 を持つドナーから同種造血幹細胞移植を受けた症例の血液検体を用いて、移植後経過中にサイトメガロウイルスの再活性化を起こさなかった群（no-CMV 群）、一度再活性化を起こすもその後治療により安定した群（one-episode 群）、再活性化を反復した群（repeated 群）の3群における比較を目的として、HLA-A24 拘束性のサイトメガロウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞を患者検体から直接分離し、主に下記の解析を実施しました。

○ T細胞受容体の超可変領域のアミノ酸配列と予測結合親和性

次世代シーケンサーを用いて、細胞傷害性 T 細胞の T 細胞受容体β鎖の超可変領域（TCRβ-CDR3）を同定したところ、no-CMV 群の TCRβ-CDR3 では、“GGG” motif を多くとっていることがわかりました（図1）。

一般的に、標的細胞の HLA 上で提示された抗原ペプチドと攻撃細胞である T 細胞受容体との間の結合親和性が高いほど、T 細胞の活性化と細胞傷害性の強度が強いことが知られています。そこで、機械学習を用い予測される T 細胞受容体のサイトメガロウイルス抗原ペプチドとの結合親和性の比較を行いました。各患者内で5%以上を占める major clone に絞り解析したところ、有意に“GGG” motif をもつ T 細胞の予測結合親和性が高いことが判明しました（図2）。

○ サイトメガロウイルス特異的細胞傷害性 T 細胞の遺伝子発現プロファイルの比較

ドナーがサイトメガロウイルス既感染か未感染かで分けた上で、再活性化のパターンで比較したところ、サイトメガロウイルス既感染ドナーからの移植では、no-CMV 群では感染細胞を排除する際に必要な TNF などの炎症性サイトカインなどが上昇し、T 細胞免疫の活性化にかかわる遺伝子が増えていることがわかりました（図3）。また、サイトメガロウイルス未感染ドナーからの移植に着目すると、repeated 群では CCR2 や IL7R の発現が増え、no-CMV 群では逆にその遺伝子発現が抑えられていることが示され、repeated 群では効率的な T 細胞の活性化や増殖が抑えられている可能性が示唆されました（図4）。興味深いことに、最近免疫チェックポイント分子として報告のある LILRB1 などが repeated 群で上昇していることもわかりました。

Q3. 今後の展望について教えてください。

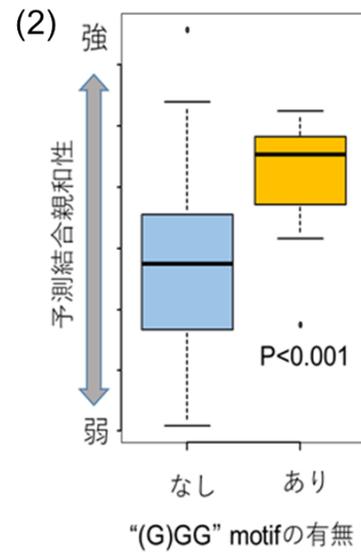
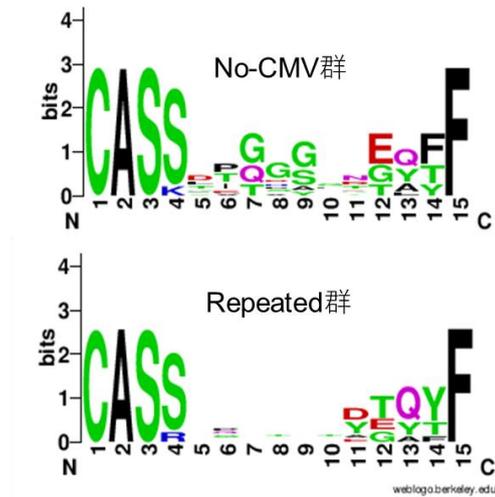
- サイトメガロウイルス再活性化をきたさなかった症例の中で、さらにウイルス抗原との結合親和性が高いクローンと同定し人工的に増幅、もしくは同一の T 細胞受容体を遺伝子導入した T 細胞を作成する事で、難治例への細胞免疫療法につながる可能性があります。
- 実臨床で実施される造血幹細胞移植を、抗ウイルス免疫再構築の human model と捉えることで、その他のウイルス感染症研究だけでなく腫瘍免疫などに広くに応用できるトランスレーショナルリサーチに発展が期待されます。

研究に関するお問い合わせ先

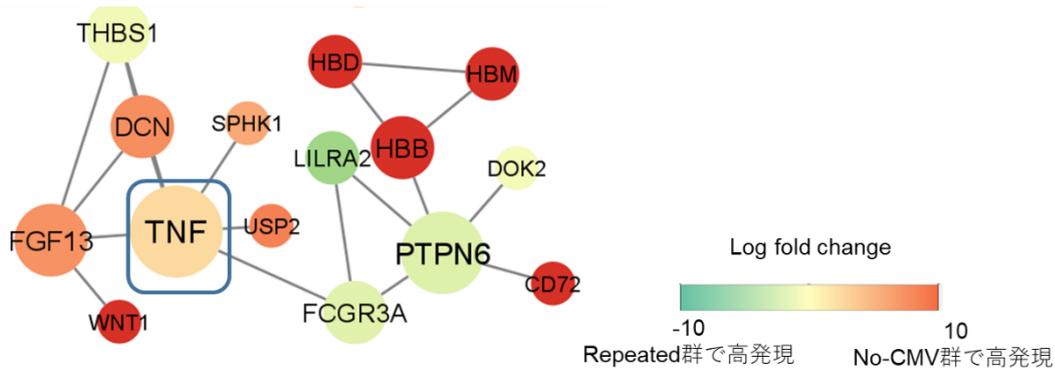
自治医科大学医学部 総合医学1（血液科）

学内准教授 仲宗根 秀樹（なかそね ひでき）

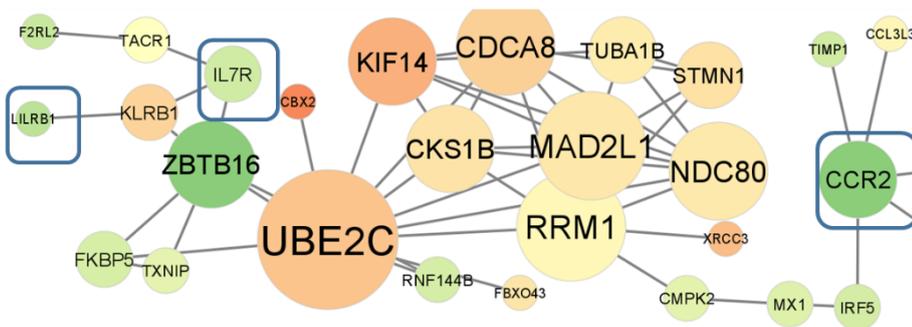
(1) 15アミノ酸長のT細胞受容体の5%以上のMajor clone



(3) サイトメガロウイルス既感染ドナーからの移植



(4) サイトメガロウイルス未感染ドナーからの移植



【発行】

自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ