

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	小松紀子
研究機関名	東京科学大学
所属部署名	総合研究院 難治疾患研究所
役職名	教授
研究課題名	T細胞分化可塑性に基づく組織恒常性の破綻機構の解明
研究実施期間	2024年4月1日～2025年3月31日

研究成果の概要

T細胞は免疫応答の司令塔として重要な役割を果たすが、線維芽細胞など体を支持する間葉系細胞も免疫応答を制御する機能をもつことが知られつつある。本課題では新たに見出した外的環境に応じて柔軟に性質を変える T 細胞と、組織特異的に存在する間葉系細胞との相互作用に着眼して、免疫疾患および非免疫疾患における組織の恒常性破綻機構を解明することを目指す。

これまで分化可塑性の高い T 細胞が関節炎環境下において病原性 T 細胞に分化転換することを見出してきたが、本年度では、シングルセル RNA-seq や CITE-seq のデータ解析により、マウスで見出された病原性 T 細胞サブセットと相同性の高い、ヒト T 細胞サブセットを同定した。また、これまで関節炎環境下において、病原性 T 細胞が間葉系細胞である滑膜線維芽細胞に骨破壊誘導能を付与することを示している。本年度は、関節炎発症後に JAK 阻害薬を投与したマウスの滑膜のシングルセル RNA-seq を行い、関節リウマチの治療薬である JAK 阻害薬のおもな生体内標的の一つが、滑膜線維芽細胞のオンコスタチン M (OSM) 受容体下流シグナル経路であること、マクロファージの産生する OSM が、受容体を高発現する滑膜線維芽細胞に作用して、IL-6 や RANKL などのそれぞれ炎症や組織破壊に関連する遺伝子群の発現を誘導することを見出した。滑膜線維芽細胞の産生する IL-6 は病原性 T 細胞の分化転換にも重要であることから、オンコスタチン M 駆動性の免疫-非免疫連関が、分化可塑性をもつ T 細胞の分化転換を促進する要因となる可能性が示唆された。