

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	小松 紀子
研究機関名	東京大学
所属部署名	大学院医学系研究科
役職名	准教授
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	2023 年 4 月 1 日～2024 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。

これまで関節炎環境下において分化可塑性の高い T 細胞が、関節特異的に存在する間葉系細胞である滑膜線維芽細胞との相互作用により病原性 T 細胞に分化転換し、滑膜線維芽細胞に病原性を付与すること、滑膜線維芽細胞が破骨細胞を誘導する主な細胞であることを示してきた。本年度では、特定の T 細胞サブセットの分化転換が抑制される遺伝子改変マウスを作製した。また、関節リウマチの治療薬である JAK 阻害薬が、滑膜線維芽細胞を標的として、破骨細胞分化誘導因子 RANKL 発現抑制を介して破骨細胞分化を抑制し、関節破壊を防ぐことを支持する生体レベルでの知見が得られた。さらに、関節リウマチでは、関節破壊以外にも傍関節性骨粗鬆症、全身性骨粗鬆症という骨破壊のタイプが存在するが、JAK 阻害薬はすべてのタイプの骨破壊を抑制する一方で、傍関節性骨粗鬆症と全身性骨粗鬆症に関しては、破骨細胞を抑制するだけでなく、間葉系細胞である骨芽細胞を活性化して骨形成を促すことが生体レベルで明らかにした。これらの結果から JAK 阻害薬の作用は骨破壊部位の微小環境に依存することが示唆された。