

2025 年 8 月 29 日
公立大学法人奈良県立医科大学

疾患 iPS 細胞を用いた世界初の 細胞性免疫による下垂体疾患の試験管内モデルの樹立

【要点】

奈良県立医科大学 糖尿病・内分泌内科学講座の高橋裕教授を中心とする研究グループは、世界で初めて疾患 iPS 細胞を用いた細胞性免疫による下垂体疾患モデルを樹立しました。

【概要】

奈良県立医科大学、糖尿病・内分泌内科学講座の高橋裕教授、京都大学(iPS 細胞研究所)、蟹江慶太郎研究員、伊藤剛研究員、金子新教授らの研究グループは、世界で初めてとなる疾患 iPS 細胞を用いた細胞性免疫による下垂体疾患モデルを樹立しました。

これまでに高橋教授らのグループは新たな下垂体疾患である「抗 PIT-1 下垂体炎」を発見しその発症機序を明らかにしてきました。抗 PIT-1 下垂体炎は後天性に成長ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモンの 3 つの下垂体ホルモンが特異的に障害される疾患です。転写因子[1]PIT-1 はこの 3 つのホルモンを産生する上で必須のタンパクであり、この疾患の原因として、合併した悪性腫瘍あるいは胸腺腫に異所性に転写因子 PIT-1 が発現して免疫寛容[2]の破綻が生じ、PIT-1 を認識する細胞傷害性 T 細胞[3]が産生され自己免疫的機序によって下垂体を傷害する可能性が示唆されていました。

これまでこのような T 細胞が主体となる細胞性免疫による自己免疫疾患[4]の疾患モデルの作成は非常に困難でした。それは細胞性免疫では患者固有の HLA 抗原[5]によってその抗原エピトープが提示される必要があり、患者と異なる HLA 抗原を持った培養細胞や動物細胞を用いることができないからです。今回の研究では、まず患者の末梢血から作成した iPS 細胞を用いて試験管内で患者と同じ HLA 抗原を持った下垂体を作成しました。さらに末梢血には様々な種類の T 細胞が混在していますが、その中から PIT-1 に特異的に反応する細胞傷害性 T 細胞を選び出して、共培養系による疾患モデルを作成したところ、試験管内で特異的な下垂体細胞傷害が再現されました。また関連したエピトープ、HLA 抗原も明らかにすることができ、ステロイドや免疫抑制剤の投与によって進展を防止できることも明らかになりました。

今回の研究によって、抗 PIT-1 下垂体炎が確かに細胞傷害性 T 細胞によって引き起こされることが証明され、その詳細な発症機序が明らかになるとともに、効果的な薬剤のスクリーニングやその他の多くの細胞性免疫による自己免疫疾患への応用が可能であるという点で大きな可能性を持っています。

本研究は、当大学、京都大学、神戸大学などとの共同研究により実施され、成果は 8 月 25 日付けでオンライン科学雑誌「*Nature Communications*」に掲載されました。

【研究の背景】

下垂体の代表的な自己免疫疾患として下垂体炎があります。しかしながらその原因はほとんど明らかになっていません。高橋教授らのグループはこれまでに新たなタイプの下垂体炎である「抗 PIT-1 下垂体炎」を発見しその発症機序を明らかにしてきました。抗 PIT-1 下垂体炎は後天性に成長ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモンの 3 つの下垂体ホルモンが特異的に傷害される疾患です。転写因子 PIT-1 はこの 3 つのホルモンを産生する上で必須のタンパクであり、この疾患の原因として合併した悪性腫瘍あるいは胸腺腫に異所性に転写因子 PIT-1 が発現して免疫寛容の破綻が生じ、PIT-1 を認識する細胞傷害性 T 細胞が産生され下垂体を傷害する可能性が示唆されていました。しかしながら患者から得られる生体サンプルには限界があり、実際に PIT-1 を認識する細胞傷害性 T 細胞によって引き起こされるのかどうか不明でした。また稀な疾患であり早期発見が困難であるため、疾患がどのように進展するのか、またどのような薬剤でそれを防ぐことができるのかについてもまったく不明でした。

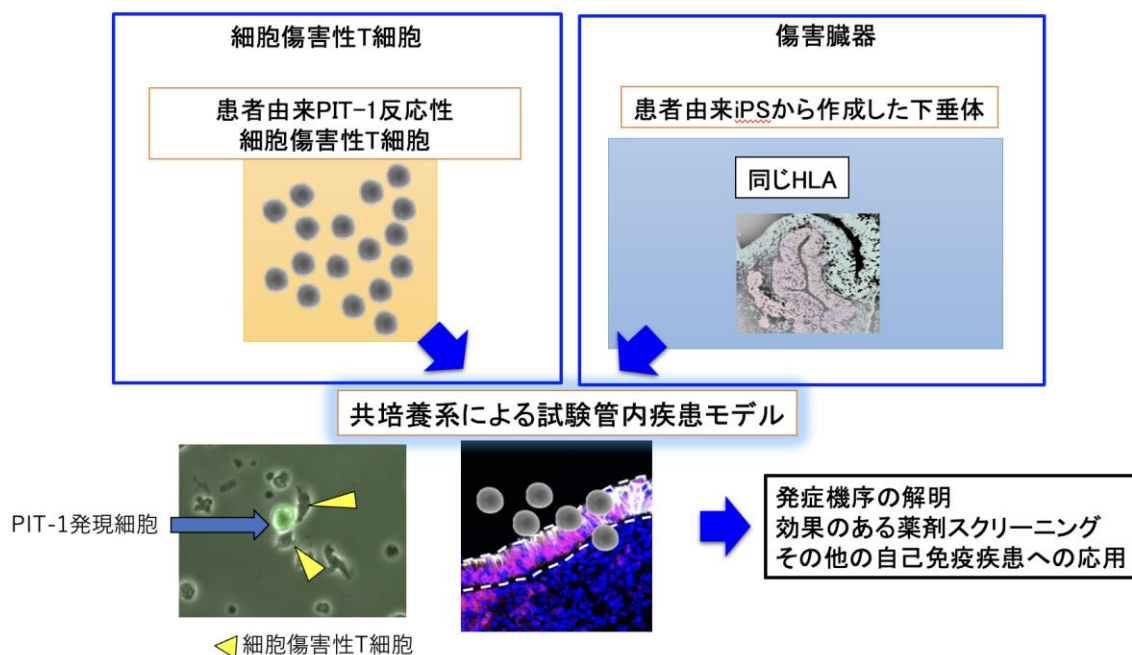
このような原因不明の疾患の詳細な機序を明らかにしたり、治療方法を開発するためには疾患モデルの開発が極めて重要です。しかしこれまでこのような T 細胞が主体となる細胞性免疫による自己免疫疾患の疾患モデルの作成は非常に困難でした。それは患者固有の HLA 抗原によってその抗原エピトープが T 細胞に提示される必要があり、患者と異なる HLA 抗原を持った培養細胞や動物細胞を用いることができないからです。そこで高橋教授のグループは iPS 細胞に注目しました。iPS 細胞からは、試験管内で下垂体組織に分化できるような環境を整えることで、約 100 日で PIT-1 タンパクを発現する下垂体細胞を作り出すことが可能であり、この患者から作成した iPS 細胞を用いて下垂体組織に分化する方法を用いることで、患者と同じ HLA 抗原を持つ下垂体を試験管内で再現できると考えました。

【研究の成果】

今回の研究では、まず患者の末梢血から作成した iPS 細胞を用いて試験管内で患者と同じ HLA 抗原を持った下垂体を作成しました。さらに末梢血には様々な種類の T 細胞が混在していますが、その中から PIT-1 に特異的に反応する細胞傷害性 T 細胞を選び出しました。このステップについても確立された手法はなく困難もありましたが、方法を色々と工夫することによって特異的細胞傷害性 T 細胞株を樹立することができました。

そこで iPS 細胞由来の下垂体と特異的細胞傷害性 T 細胞の共培養系による疾患モデルを作成したところ、患者由来の組み合わせにおいてのみ特異的な下垂体細胞傷害が再現されました(下図)。この結果は、抗 PIT-1 下垂体炎が確かに細胞傷害性 T 細胞によって引き起こされることを示し、実際に関連した抗原エピトープ、HLA 抗原も明らかにするとともに細胞傷害性 T 細胞がどのように認識して攻撃しているのかも明らかになりました。さらにまたステロイドや免疫抑制剤の投与によって疾患の進展を防止することも明らかになりました。

共培養系による抗PIT-1下垂体炎疾患モデル



そしてこの手法はさらに効果的な薬剤のスクリーニングやその他の多くの細胞性免疫による自己免疫疾患への応用が可能であるという点で大きな可能性を持っています。実際細胞性免疫による自己免疫疾患には例えば 1 型糖尿病や橋本病、多発性硬化症など病態が十分解明されていないものが多くあり、本手法を応用することによって自己免疫疾患の病態解明、薬剤スクリーニングが大きく進歩する可能性があります。

【用語解説】

- [1] 転写因子: 遺伝子を制御する領域に結合するタンパクで、特定の遺伝子の発現を調節する。
- [2] 免疫寛容: 免疫系が自己の成分(自己抗原)を攻撃しないように制御されている状態。
- [3] 細胞傷害性 T 細胞: ウイルスに感染した細胞やがん細胞などを直接攻撃して破壊する免疫細胞、標的細胞は HLA 抗原とともに抗原のペプチド(エピトープ)を提示しており、細胞傷害性 T 細胞の発現している T 細胞受容体がそれを認識する。
- [4] 自己免疫疾患: 自己免疫疾患とは、本来は細菌やウイルスなど外敵を認識し排除するための役割を持つ免疫系が、自分自身の正常な細胞や組織を誤って攻撃してしまう疾患。
- [5] HLA 抗原: ヒトの細胞表面に存在する自己と非自己を識別するためのタンパク質群で、ヒトはそれぞれ異なる HLA 抗原を持っている。

【発表論文】

掲載名: Nature Communications

タイトル: Modeling of T cell-mediated autoimmune pituitary disease using

human induced pluripotent stem cell-originated organoid

(ヒト iPS 細胞から誘導したオルガノイドを用いた細胞性免疫による自己免疫性下垂体疾患モデル作成)

著者: Keitaro Kanie, Takeshi Ito, Genzo Iguchi, Ryusaku Matsumoto, Keiko Muguruma, Shin Urai, Shuichi Kitayama, Hironori Bando, Masaaki Yamamoto, Hidenori Fukuoka, Wataru Ogawa, Shin Kaneko, and Yutaka Takahashi

掲載日: 2025 年 8 月 25 日

16 巻 7900 頁

DOI: doi.org/10.1038/s41467-025-63183-x

URL: <https://rdcu.be/eCdG7>

【本件に関する問い合わせ先】

<研究に関すること>

高橋 裕(たかはし ゆたか)

奈良県立医科大学 糖尿病・内分泌内科学講座 教授

TEL:0744-22-3051 FAX:0744-29-8811

E-mail: takahash@naramed-u.ac.jp

<報道に関すること>

奈良県立医科大学 研究推進課 産学連携推進係

TEL:0744-22-3051(内線:2552)

Email: sangaku@naramed-u.ac.jp

本プレスリリースは、大阪科学・大学記者クラブ、奈良県政経済記者クラブ、橿原市政記者クラブに同時配信しております。