

2025 年 7 月 28 日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

感染や炎症時に未熟好中球が増加するメカニズムとその意義を解明

感染や炎症などの際、白血球の一種である未熟好中球が血液中や炎症局所に増加します。これらの病態では、組織に在住する 1 型自然リンパ球が活性化し、未熟好中球を骨髄から血液中に移動させ、増加した未熟好中球が組織の炎症を抑制することを発見するとともに、これらのメカニズムを解明しました。

血液中には成熟好中球と未熟好中球という 2 種類の好中球（白血球の一種）が存在します。通常、好中球の多くは成熟好中球で占められており、炎症を誘導し、病原体に対する宿主防御を担っています。一方、感染、組織の傷害、身体的ストレス、がんの発生時などには、未熟好中球の割合が増加します。しかし、このような病態が未熟好中球を増加させるメカニズムや、その意義は不明でした。

本研究では、マウスにおいて、炎症や感染が生じると、1 型自然リンパ球という極めて少数の免疫細胞が活性化してインターフェロン γ (IFN- γ) を産生し、これが骨髄で作られた未熟好中球を循環血中へ、さらに組織へと移動させることを見いだしました。加えて、未熟好中球のみに発現する足場タンパク質 Ahnak を発見しました。未熟好中球が IFN- γ の刺激を受けると Ahnak を介してケモカイン受容体 CXCR4 の発現を低下させ、その結果、未熟好中球が骨髄から漏れ出ること、また、この未熟好中球は、炎症を抑制するインターロイキン 10 (IL-10) を産生し、組織障害を軽減していることを明らかにしました。さらに、ヒトでも同様に未熟好中球が Ahnak を発現し、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の患者において、IL-10 を産生する未熟好中球が血液中に増加することを発見しました。

以上より、成熟好中球は炎症を誘導し生体防御に働きますが、未熟好中球は IL-10 を介してその炎症を収束させ、互いに補完的な役割を担っていることが示唆されました。これらの知見は、さまざまな病態における組織障害を軽減する治療法の開発につながる可能性があります。

研究代表者

筑波大学医学医療系

澁谷 彰 特任教授

研究の背景

好中球は血液循環における主要な免疫細胞（白血球の一種）であり、病原体に対する宿主防御において重要な役割を果たしています。血液中には成熟好中球と未熟好中球という2種類の好中球が存在します。成熟好中球は多数の小葉分節核（核が複数に分かれる）を有する特徴的な形態から分葉核好中球とも呼ばれており、炎症を誘導し、病原体に対する宿主防御において重要な役割を担っています。一方、未熟好中球は、桿（かん）状（棒状）の核を有することから桿状核好中球とも呼ばれますが、その役割については不明でした。好中球は他の血液細胞と同様に、骨髄で作られ、血液循環に移動します。通常、血液中の好中球の多くは成熟好中球で占められ、未熟好中球の割合はわずかです。しかし、感染、組織の傷害、身体的ストレス、および、がんの発生時などには、未熟好中球は骨髄から循環血中、そして炎症組織へと動員され、その割合が増加します。しかし、このような病態がどのようなメカニズムで未熟好中球を増加させ、それがどのような意義を持つかについては不明でした。

研究内容と成果

はじめに、野生型マウスの肝臓の動静脈を一定時間結索し、その後これを解放することによって誘導した急性肝障害を解析したところ、血漿中のインターフェロン γ （IFN- γ ）^{注1}が増加することを見いだししました。また、野生型マウスでは、成熟好中球、未熟好中球ともに、血液中ならびに肝臓内で増加しましたが、IFN- γ 欠損マウスでは、成熟好中球量には変化がないものの、未熟好中球の増加が見られなくなり（図1）、また肝障害は野生型マウスより悪化しました（図2）。これらのことから、IFN- γ が未熟好中球を増加させ、急性肝障害を軽減していることが明らかとなりました。

また、この急性肝障害の際に、1型自然リンパ球（ILC1）^{注2}という極めて少数の肝臓組織に在住する免疫細胞が活性化し、IFN- γ を産生していることが分かりました。また、肝臓内に増加した未熟好中球は炎症を抑制する働きのあるインターロイキン10（IL-10）^{注3}というタンパク質を産生し（図3）、肝障害を軽減していました。すなわち、肝障害が起こると肝臓内のILC1からIFN- γ が産生され、これが炎症を抑制するIL-10を産生する未熟好中球の骨髄からの移動を促進し、血液、肝臓内にこれらの好中球を増加させ、肝障害を軽減させたことが明らかとなりました（図4）。また、急性肝障害ばかりでなく、細菌による腹膜炎を誘導し敗血症を発症させたマウスでも、同様にILC1由来のIFN- γ が増加に伴って、IL-10を産生する未熟好中球が増加し、敗血症が軽減しました。

次に、未熟好中球には発現するが成熟好中球には発現していない足場タンパク質^{注4} Ahnakを発見しました。好中球はケモカイン受容体であるCXCR4^{注5}を介して骨髄中に停留していることが知られていましたが、未熟好中球がIFN- γ の刺激を受けるとAhnakがSmad7^{注6}というタンパク質と結合し、これを介してCXCR4の発現を低下させ、その結果、骨髄から移動することを初めて見いだししました（図4）。

さらに、ヒトでも同様に未熟好中球がAhnakを発現し、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の患者において、IL-10を産生する未熟好中球が血液中に増加することが分かりました（図5）。

今後の展開

本研究により、感染、組織の傷害、身体的ストレス、および、がんの発生時などに、未熟好中球が増加するメカニズムと、それが炎症を抑制し、病態を軽減することが明らかになりました。成熟好中球は炎症を誘導し生体防御に働きますが、未熟好中球はIL-10を介してその炎症を収束させ、互いに補完的な役割を担っていることが示唆されました。これらの知見は、さまざまな病態における組織の炎症を軽減する治療法の開発につながる可能性があります。

参考図

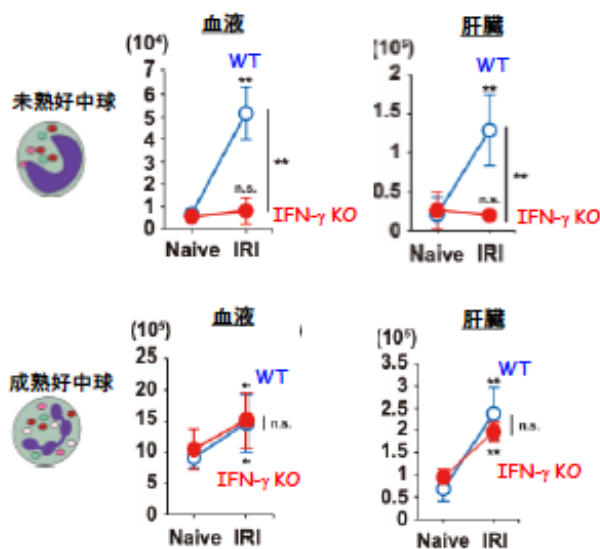


図1 野生型 (WT) マウスと IFN- γ 欠損 (KO) マウスの定常時 (naive) および急性肝障害後 (IRI) の血液中、肝臓内の未熟好中球および成熟好中球の数の変化

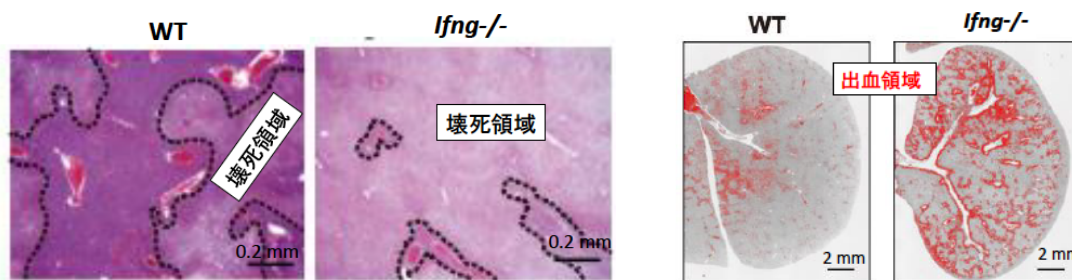


図2 野生型 (WT) マウスと IFN- γ 欠損 (*Ifng*^{-/-}) マウスの急性肝障害後の肝臓内の壊死領域 (左図) と出血領域 (右図)

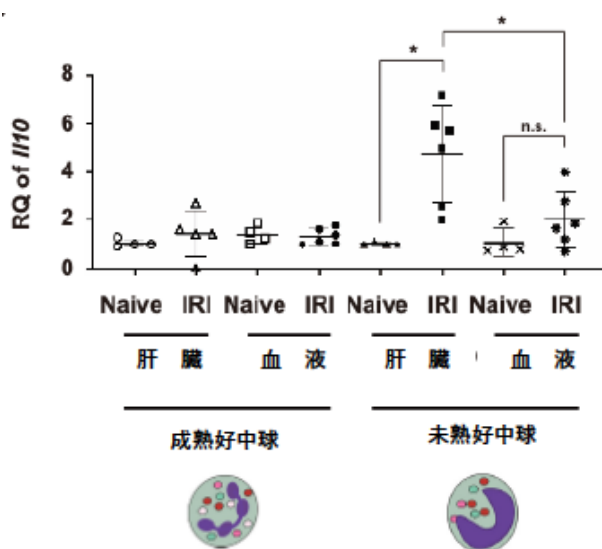


図3 野生型 (WT) マウスの定常時 (naive) および急性肝障害後 (IRI) の血液中、肝臓内の未熟好中球および成熟好中球の IL-10 遺伝子の発現量

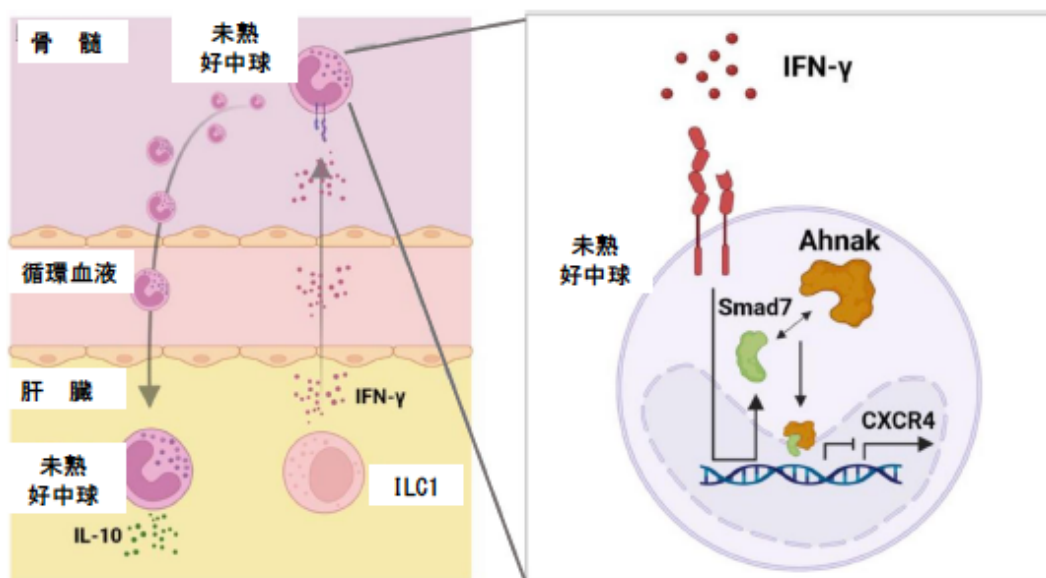


図4 本研究成果の概要図。マウスで肝障害が起きると肝臓内の ILC1 から IFN- γ が産生され、これが未熟好中球の骨髄からの遊走を促進し、血液、肝臓内に IL-10 を産生する好中球を増加させる（左図）。また、未熟好中球が IFN- γ の刺激を受けると足場タンパク質 Ahnak が Smad7 というタンパク質と結合し、これを介してケモカイン受容体 CXCR4 の発現を低下させる（右図）。

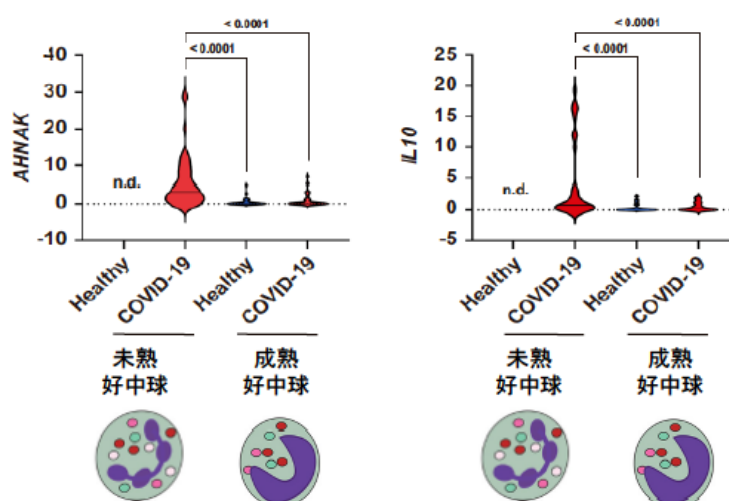


図5 健康人 (Healthy) および新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者の未熟好中球および成熟好中球の AHNAK および IL-10 の発現量

用語解説

注1) インターフェロン γ (IFN- γ)

主に活性化 T 細胞や NK 細胞から分泌され、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、免疫調節作用などさまざまな生理活性を持つサイトカイン（タンパク質）の一種。

注2) 1型自然リンパ球 (ILC1)

自然免疫に関わるリンパ球の一種で、インターフェロン γ (IFN- γ) を産生し、感染防御や腫瘍免疫に重要な役割を持つ。特に、肝臓や腸管などの生体防御の最前線に存在し、病原体侵入時の初期制御や臓器機能の維持に働く。

注3) インターロイキン 10 (IL-10)

免疫系のバランスを調整するサイトカインの一種で、免疫応答の過剰な活性化を抑制し、アレルギーや炎症を抑える働きを持つ。

注4) 足場タンパク質

特定のシグナル伝達経路において、複数のタンパク質と結合して複合体を形成し、シグナル伝達の効率を高めるタンパク質のこと。

注5) CXCR4

ケモカイン（サイトカインの一種）CXCL12 に特異的に結合する細胞膜上に発現するタンパク質。活性化されると、がん細胞の増殖、生存、運動性の亢進や HIV の細胞侵入における共受容体に関与する。

注6) Smad7

TGF- β （サイトカインの一種）シグナル伝達を阻害し炎症を抑制する細胞質内にあるタンパク質。

研究資金

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業、かなえ医薬振興財団研究助成金、上原記念財団研究奨学基金を受けて行われました。

掲載論文

【題 名】 Type 1 innate lymphoid cell-immature neutrophil axis suppresses acute tissue inflammation.

(1 型自然リンパ細胞-未熟好中球系は急性組織炎症をする)

【著者名】 Kenshiro Matsuda, Natsuki Ide, Yan Xu, Ayana Iijima, Akira Shibuya

【掲載誌】 Nature Communications

【掲載日】 2025 年 7 月 17 日

【DOI】 10.1038/s41467-025-61504-8

問合わせ先

【研究に関すること】

澁谷 彰（しぶや あきら）

筑波大学医学医療系 特任教授／革新的創薬開発研究センター センター長

URL: <http://immuno-tsukuba.com>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp