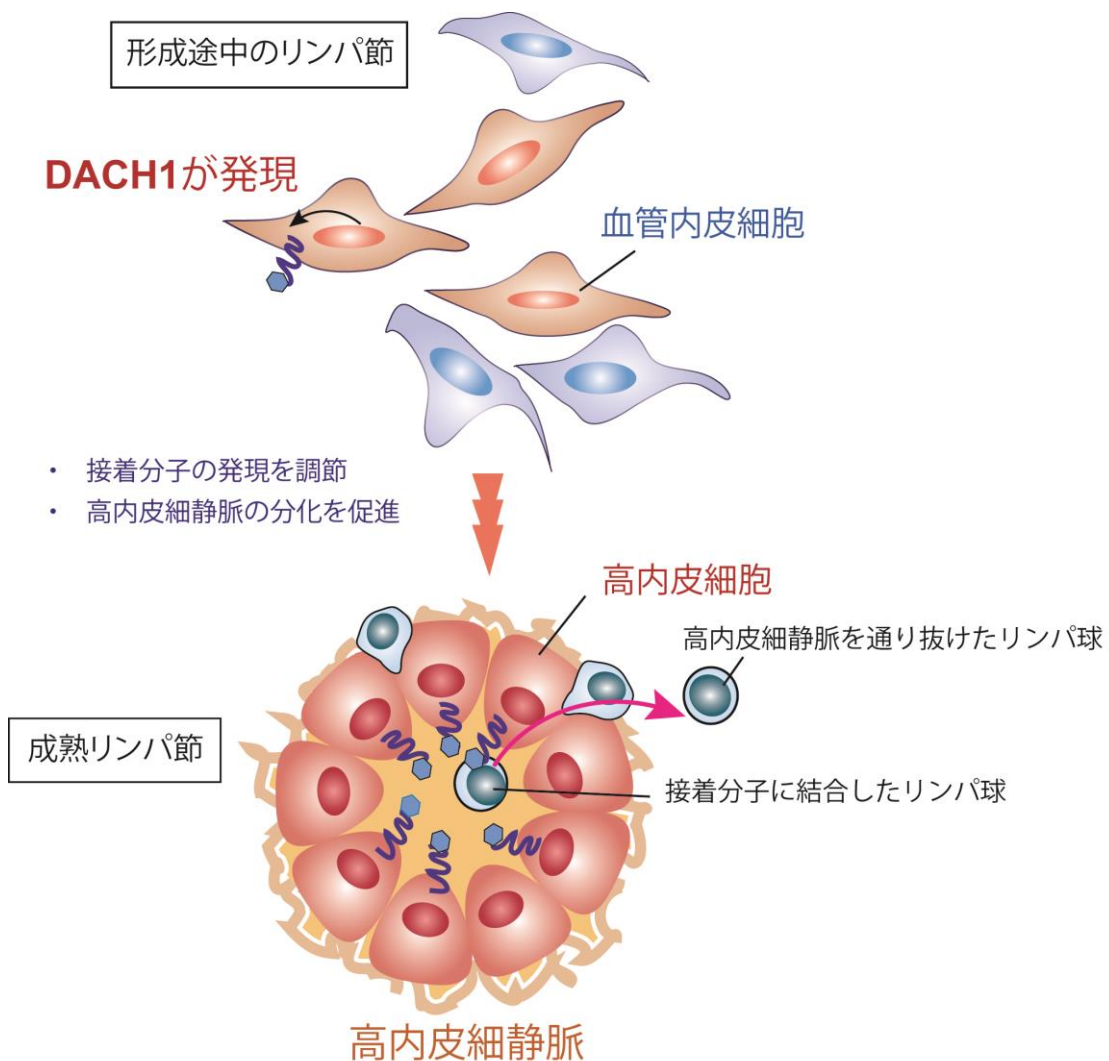


## 免疫組織へリンパ球をよびこむ血管形成のメカニズムを解明

### 血管形成調節による免疫応答制御に期待

近畿大学工学部（大阪府東大阪市）生命科学科・早坂晴子准教授の研究グループは、リンパ球がリンパ節に侵入する際のルートとなる特殊な血管「高内皮細静脈」の形成を調節する分子の同定に成功しました。

本件に関する論文が、令和4年（2022年）8月22日、Current Opinion in Immunology (IF:7.5) の姉妹誌 “Current Research in Immunology” にオンライン掲載されました。



#### 【本件のポイント】

- ・ 高内皮細静脈は、リンパ節、小腸パイエル板といった二次リンパ組織に存在する特殊な血管であり、リンパ球だけを選択的に血中から組織に移行させる。
- ・ マウスリンパ節の血管内皮細胞の遺伝子解析から、高内皮細静脈の形成時期に発現する転写因子 *Dach1* を同定した。
- ・ 血管内皮細胞で *Dach1* が欠損するマウスでは、高内皮細胞での接着分子発現が低下し、リンパ節へのリンパ球移行効率が低下することを明らかにした。

#### 【本件の内容】

リンパ球は、血管と二次リンパ組織（リンパ節など）との間を循環しながら常に体内をパトロールしています。この際に、血中のリンパ球は高内皮細静脈という特殊な血管から二次リンパ組織へ移行します。高内皮細静脈は、背の高い内皮細胞や厚い基底膜<sup>※1</sup>という形態的特徴をもつだけでなく、細胞移動を誘導するケモカイン<sup>※2</sup>やリンパ球と結合するための接着分子<sup>※3</sup>を発現します。しかし、この特殊血管の形成を調節する分子について、詳細は明らかになっていませんでした。

研究グループは、新生仔マウスリンパ節の高内皮細静脈内皮細胞を分離し、遺伝子発現解析から、高内皮細静脈形成期に発現する転写因子<sup>※4</sup>を同定しました。また、転写因子 *Dach1* 遺伝子の遺伝子産物がリンパ節形成期血管内皮細胞に限局して発現することを見出しました。さらに、血管特異的に *Dach1* 遺伝子を欠損したマウスを作成し解析したところ、このマウスではリンパ節高内皮細静脈の接着分子発現が低下し、リンパ節へのリンパ球移行効率が低下しました。これらのことから、*Dach1* がリンパ節高内皮細静脈の形成を調節する転写因子であることが明らかになりました。

高内皮細静脈は、リンパ球を二次リンパ組織に移行させるために必須の血管です。最近、高内皮細静脈形成の亢進や低下により、免疫応答性の変調がおこることが指摘されています。例えば、がん組織やリウマチなどの慢性炎症組織で高内皮細静脈の特徴をもつ血管増加が報告されており、病態の深刻化に関与する可能性があります。一方、加齢による高内皮細静脈の減少は免疫反応低下につながります。本研究の成果は、免疫応答性の正常化や回復のためのアプローチにつながると期待できます。

#### 【論文掲載】

雑誌名 : Current Research in Immunology

発刊元 : Elsevier

論文名 : *Dach1* transcription factor regulates the expression of peripheral node addressin and lymphocyte trafficking in lymph nodes (転写因子 *Dach1* は、リンパ節における末梢リンパ節アドレシンの発現とリンパ球移行を調節する)

著者：新谷ありさ<sup>1</sup>、深井祥子<sup>2</sup>、信澤怜佳<sup>1</sup>、谷口佳菜子<sup>2</sup>、畑谷友宥<sup>1</sup>、永井隼斗<sup>1</sup>、酒井智弘<sup>1</sup>、能村卓慈<sup>3</sup>、宮坂昌之<sup>2</sup>、早坂晴子<sup>1\*</sup>)

所属：1 近畿大学、2 大阪大学、3 奈良県立医科大学 (\*責任著者)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crimmu.2022.08.008>

#### 【研究の詳細】

高内皮細静脈は、定常状態の組織ではリンパ節と小腸パイエル板でのみ形成される血管で、血中からのリンパ球移動を媒介します。高内皮細静脈は背の高い内皮細胞や厚い基底膜を持ち、接着分子 PNA<sub>d</sub>、MAdCAM-1 やケモカインを発現するという特徴を示します。研究グループではこれまでに、マウスリンパ節の形成過程において、高内皮細静脈の特徴をもつ血管が胎生後期に出現することを見出していました。そこで今回、新生仔マウスリンパ節の血管内皮細胞を分離し、マイクロアレイ解析を行い、高内皮細静脈形成期の血管に発現する転写因子 *Dach1* を同定しました。免疫組織染色により *Dach1* 遺伝子産物の発現パターンを解析したところ、胎生後期に発現し、生後急速に消失することが明らかになりました。また、血管特異的 *Dach1* 欠損マウス (*Dach1*-cK0) を作出し、フローサイトメトリーにより鼠径リンパ節の血管割合、PNA<sub>d</sub> および MAdCAM-1 陽性細胞の割合を解析したところ、*Dach1*-cK0 鼠径リンパ節において PNA<sub>d</sub> 陽性細胞の減少、および血管内皮細胞の減少傾向がみられました。リンパ球の静脈投与実験により、リンパ節へのリンパ球移行を解析したところ、*Dach1*-cK0 マウスではコントロールマウスと比較してリンパ球移行が減少しました。以上の結果より、*Dach1* はリンパ節高内皮細静脈および血管形成に促進的に作用する転写因子であり、高内皮細静脈を介したリンパ球移行を調節することが明らかになりました。

#### 【研究支援】

本研究は、科学研究費補助金 基盤研究 (C) (課題番号 19K07278)、新学術領域研究 (課題番号 24111005, 研究代表者 宮坂昌之) の支援のもとにおこなわれました。

#### 【用語解説】

- ※1 基底膜：上皮細胞や内皮細胞の基底部に存在する、細胞外マトリックスで構成される構造。
- ※2 ケモカイン：白血球の細胞遊走（細胞が特定の方向への移動すること）を誘導する活性をもつサイトカイン（細胞にシグナルを伝える低分子タンパク質）の一群で、これまでに 50 種類以上が報告されている。特定のケモカインは特定の 7 回膜貫通型 G タンパク質共役型受容体に結合し、細胞内にシグナルを誘導する。
- ※3 接着分子：細胞の表面に発現することで細胞つなぎとめる役割をもつ分子の総称であり、インテグリン、免疫グロブリンスーパーファミリー、セレクトインな

どがある。細胞表面に発現する別の接着分子との結合、細胞外基質との結合、特定の糖鎖構造への結合など、結合特異性は分子により異なる。

※4 転写因子：DNA の特定の配列に結合し、近傍の遺伝子発現を調節するタンパク質。