ウイルス感染部位の免疫抑制が致死的病態を引き起こす

～頭蓋骨の骨髄に由来する CXCR2 陽性免疫抑制性細胞が鍵～

ポイント

・ウイルスが脳内に感染した際、重症化する個体では感染部位の免疫応答が抑制されていることを発見。
・脳内で抗ウイルス免疫を抑制する CXCR2 陽性細胞を同定し、その一部が頭蓋骨の骨髄に由来することを解明。
・CXCR2 陽性細胞の脳内への集積を阻害することで、抗ウイルス免疫応答と生存率が改善することを実証。

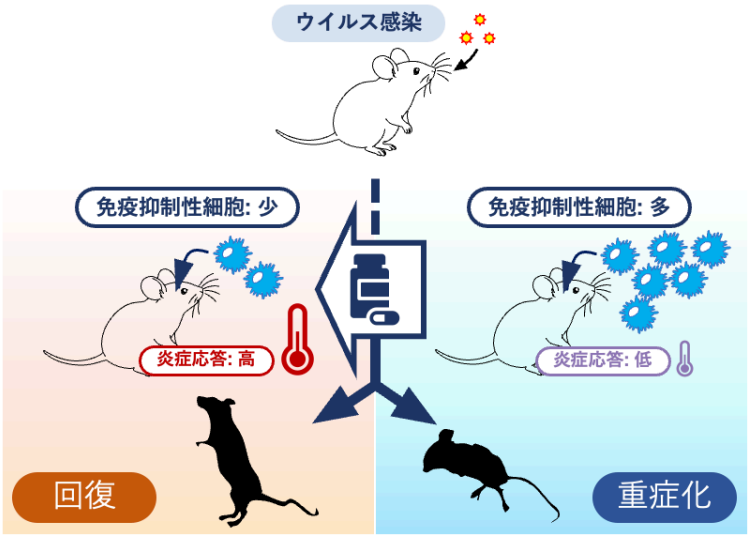
概要

東京大学大学院薬学系研究科博士課程の里見明澤氏（研究当時）、齋藤里歩氏（研究当時）、後藤由季子教授、及び北海道大学大学院生命科学院修士課程の佐藤紅葉氏、同大学遺伝子病制御研究所の岡崎朋彦准教授らの研究グループは、ウイルスが感染した脳内における免疫抑制が、感染後の致死的な病態を引き起こす要因となることを明らかにしました。

研究グループは、水疱性口内炎ウイルス（VSV）をマウスに経鼻感染させ、感染後に回復する個体と重症化する個体の脳内の免疫応答を比較しました。その結果、重症化する個体では、ウイルスが増殖する脳内で抗ウイルス性の炎症反応が弱く、免疫抑制機能を持つ CXCR2[*1] 陽性細胞が多く集積していることが分かりました。これらの細胞は T 細胞の増殖を抑制する性質を持ち、CXCR2 の阻害によって脳内への集積を抑えると、抗ウイルス免疫応答が高まり、ウイルス量が減少するとともに、生存率が改善しました（P1 図）。さらに、これらの細胞の一部は血液を介して供給されるだけでなく、脳に隣接する頭蓋骨の骨髄にも由来することが明らかになりました。

本研究は、ウイルス感染の重症化には、過剰な炎症だけでなく、感染局所における免疫抑制が関与する可能性を示したものです。また、脳内に集積する CXCR2 陽性免疫抑制性細胞を標的とすることで、脳内ウイルス感染症に対する新たな治療法の開発につながることが期待されます。

なお、本研究成果は、2026 年 11 月 20 日（金）公開の Nature Communications 誌にオンライン掲載されました。



本研究の概要図
ウイルス感染後に重症化する個体では、CXCR2 陽性免疫抑制性細胞が脳内に多く集積し、抗ウイルス免疫応答を抑制する。一方、CXCR2 阻害剤によってこれらの細胞の脳内への集積を抑えると、抗ウイルス免疫応答が高まり、生存率が改善する。

【背景】

ウイルス感染後の症状には個体差があり、同じ量のウイルスに感染しても、軽症で回復する場合と重症化する場合があります。こうした違いには遺伝的・環境的要因が関与すると考えられていますが、これらの条件がほぼ同じ個体間でも感染後の転帰が異なることがあり、その原因は十分に解明されていません。

ウイルスが脳内に感染すると、様々な免疫細胞が感染部位に集積し、ウイルスの排除や炎症反応に関与します。しかし、どのような免疫細胞が感染局所の免疫応答を制御し、感染後の生死を左右するのかについては、十分に明らかになっていませんでした。また、感染後に脳内に集積する免疫細胞が、どこから供給されるのかについても不明な点が多く残されていました。

【研究手法】

本研究では、遺伝的・環境的背景がほぼ同じマウスに同じ量の水疱性口内炎ウイルス（VSV）を経鼻感染させ、脳内にウイルス感染が成立しても、その後の経過が回復と重症化に分かれる感染モデルを用いました。このモデルにおいて、感染後 6 日目に回復傾向を示す個体と重症化する個体の脳内免疫細胞を解析し、その種類や性質を比較しました。

また、この解析によって重症化との関連が認められた CXCR2 陽性細胞について、血流及び頭蓋骨の骨髄から脳内への細胞の供給を調べ、その由来を解析しました。さらに、CXCR2 阻害剤や CXCR2 欠損マウスを用いて、これらの細胞の脳内への集積を抑制し、抗ウイルス免疫応答や感染後の生存率に与える影響を評価しました。

【研究成果】

1．ウイルス感染後に重症化する個体では、脳内の初期感染部位における抗ウイルス免疫応答が弱い

VSV 感染後の脳内を解析したところ、回復傾向を示すマウスでは、ウイルスの初期感染部位において抗ウイルス性の炎症反応が強く誘導されていました。一方、重症化するマウスでは、この炎症反応が比較的弱く、脳内の広い領域へのウイルス感染の拡大が認められました。

2．CXCR2 陽性細胞が脳内に集積し、抗ウイルス免疫応答を抑制する

重症化するマウスの脳内では、CXCR2 陽性細胞が多く集積していることが分かりました。これらの細胞は免疫抑制に関わる遺伝子を発現しており、実際に T 細胞の増殖を抑制する機能を持つことが明らかになりました。さらに、遺伝子改変によって CXCR2 の機能を欠損させると、これらの細胞の脳内への集積が抑制され、抗ウイルス性の炎症反応が高まり、ウイルス量が減少するとともに、生存率が改善しました。

3．頭蓋骨の骨髄が CXCR2 陽性免疫抑制性細胞の供給源となる

脳内に集積する CXCR2 陽性細胞の由来を調べたところ、血液を介して供給される細胞に加え、一部の細胞は頭蓋骨の骨髄から硬膜[*2]を介して脳内の感染部位へ移動していることが分かりました（図 1）。

さらに、CXCR2 阻害剤を脳局所に投与し、これらの細胞の脳内への集積を抑制すると、抗ウイルス性の炎症反応が高まり、生存率が改善しました（図 2）。この結果から、脳内に集積する CXCR2 陽性免疫抑制性細胞が、ウイルス感染後の生死を左右する重要な要因であることが明らかになりました。

【今後への期待】

本研究により、脳内ウイルス感染後の生死を左右する要因として、感染部位における免疫抑制と、

それを担う CXCR2 陽性免疫抑制性細胞の存在が明らかになりました。特に、脳に隣接する頭蓋骨の骨髄から免疫抑制性細胞の一部が感染部位へ移動するという発見は、感染症に対する免疫応答を理解する上で新たな視点を提供します。

今後、これらの細胞が脳内の感染部位へ移動する仕組みや、ヒトのウイルス感染症における役割を明らかにすることで、感染局所の免疫抑制を解除する、脳内ウイルス感染症に対する新たな治療法の開発につながることが期待されます。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（JP22KJ1176［里見明澤］、JP23KJ0674［齋藤里歩］、JP24K02172、JP24K22007［岡崎朋彦］、JP22H00431、JP22H04925［PAGS］、JP24H02322［後藤由季子］）、日本医療研究開発機構（AMED）UTOPIA 若手研究育成プログラム（JP223fa627001［椙下紘貴］）、革新的先端研究開発支援事業（JP25gm6910022［岡崎朋彦］、JP18gm0610013、JP24gm1310004［後藤由季子］）、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業「抗ウイルス防御における細胞内カルボキシル化修飾の包括的理解」（JPMJFR204Q）、化血研若手研究奨励助成、タカノ農芸化学研究助成財団研究助成金、三菱財団自然科学研究助成、セコム科学技術振興財団挑戦的研究助成、内藤記念次世代育成支援研究助成金、アステラス病態代謝研究会研究助成金、武田科学振興財団医学系研究助成、サントリーSunRiSE 生命科学研究者支援プログラム（岡崎朋彦）の支援を受けて実施されました。

論文情報

論文名	Local niche-derived immunosuppressive CXCR2^{+} cells impair antiviral immunity（局所微小環境に由来する CXCR2 陽性免疫抑制性細胞が抗ウイルス免疫応答を阻害する）
著者名	里見明澤[1]、齋藤里歩[1,2]、佐藤紅葉[2]、丁　源[2]、森本菜央[2]、阿部俊太郎[2]、山田珠鈴[2]、水野忠快[1]、椙下紘貴[1]、鵜飼英樹[3]、七野成之[4]、柳沢正史[5,6,7]、松下綱治[4]、後藤由季子[1,8]、岡崎朋彦[2,9,10]（[1]東京大学大学院薬学系研究科、[2]北海道大学遺伝子病制御研究所、[3]東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構 ES マウス/ウイルス開発コア、[4]東京理科大学生命医科学研究所、[5]筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構、[6]テキサス大学サウスウェスタン医学センター、[7]筑波大学つくば先端研究アライアンス（TARA）生存ダイナミクス研究センター、[8]東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構、[9]科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業（FOREST）、[10]公益財団法人サントリー生命科学財団 サントリーSunRiSE フェロー）
雑誌名	Nature Communications（総合科学雑誌）
ＤＯＩ	10.1038/s41467-026-78910-1
公表日	2026 年 11 月 20 日（金）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所 分子細胞生物研究室

北海道大学大学院生命科学院　准教授　岡崎朋彦（おかざきともひこ）

ＴＥＬ　011-706-5525　ＦＡＸ　011-706-5522　メール　okazaki@igm.hokudai.ac.jp

ＵＲＬ　https://www.igm.hokudai.ac.jp/molcell/

東京大学大学院薬学系研究科 分子生物学教室

東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構　教授　後藤由季子（ごとうゆきこ）

ＴＥＬ　03-5841-4870　ＦＡＸ　03-5841-4879　メール　ygotoh@mol.f.u-tokyo.ac.jp

ＵＲＬ　https://molbio.f.u-tokyo.ac.jp

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

ＴＥＬ　011-706-2610　ＦＡＸ　011-706-2092　メール　jp-press@general.hokudai.ac.jp

東京大学大学院薬学系研究科庶務チーム（〒113-0033 文京区本郷 3 丁目 7-1）

ＴＥＬ　03-5841-4702　メール　shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

【参考図】

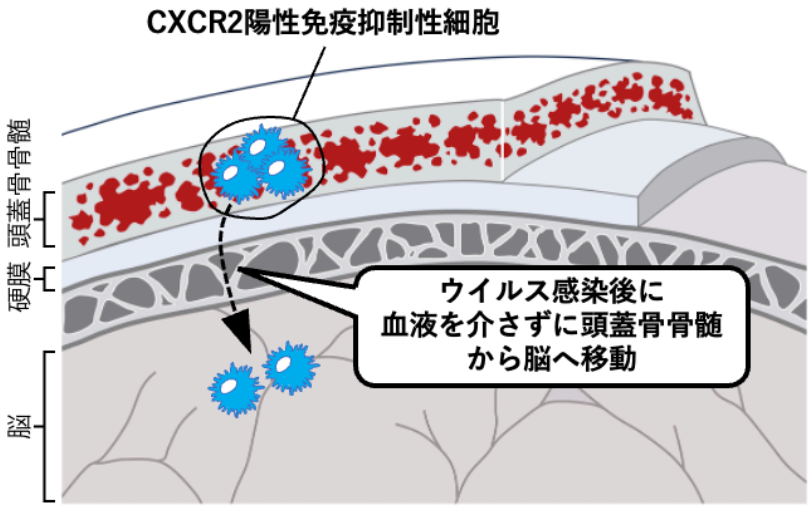


図 1. 脳に隣接する頭蓋骨の骨髄が、ウイルス感染後に脳内へ集積する CXCR2 陽性免疫抑制性細胞の供給源の一つとなることが明らかになった。これらの細胞の一部は、血液を介さず、頭蓋骨の骨髄から硬膜を経由して脳内へ移動する可能性が示された。

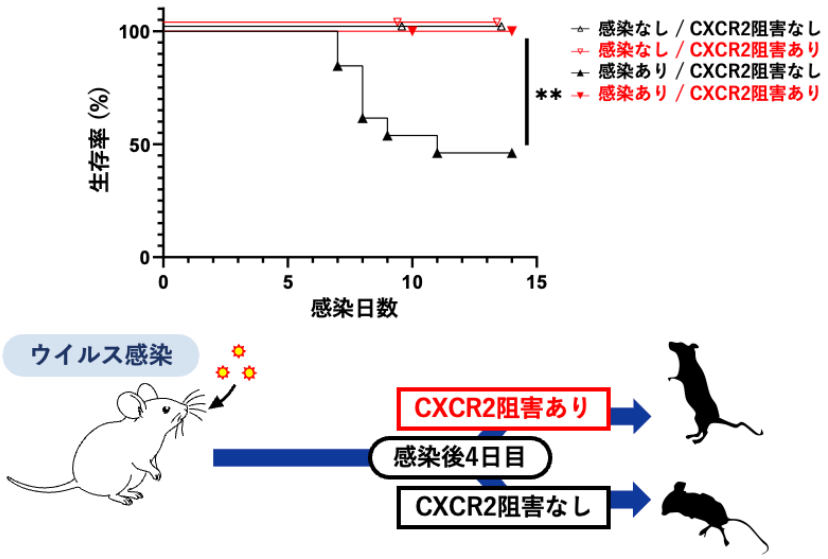


図 2. ウイルス感染後 4〜6 日目に脳内に集積する CXCR2 陽性免疫抑制性細胞が、感染後の生死を左右する。VSV 感染後 4 日目に CXCR2 阻害剤を投与してこれらの細胞の脳内への集積を抑制すると、重症化が抑えられ、生存率が改善した。

【用語解説】

＊1 CXCR2 … 細胞表面に存在する受容体タンパク質の一つ。ケモカインと呼ばれる物質を認識し、好中球などの免疫細胞が炎症部位へ移動する働きに関与する。

＊2 硬膜 … 脳や脊髄を覆う髄膜のうち、最も外側に位置する膜組織。脳では頭蓋骨の内側に位置し、脳を保護する役割を持つ。