

報道関係者 各位

2026 年 7 月 24 日

胸腺で働く FGF21 が自己免疫を防ぐ新たな役割を発見

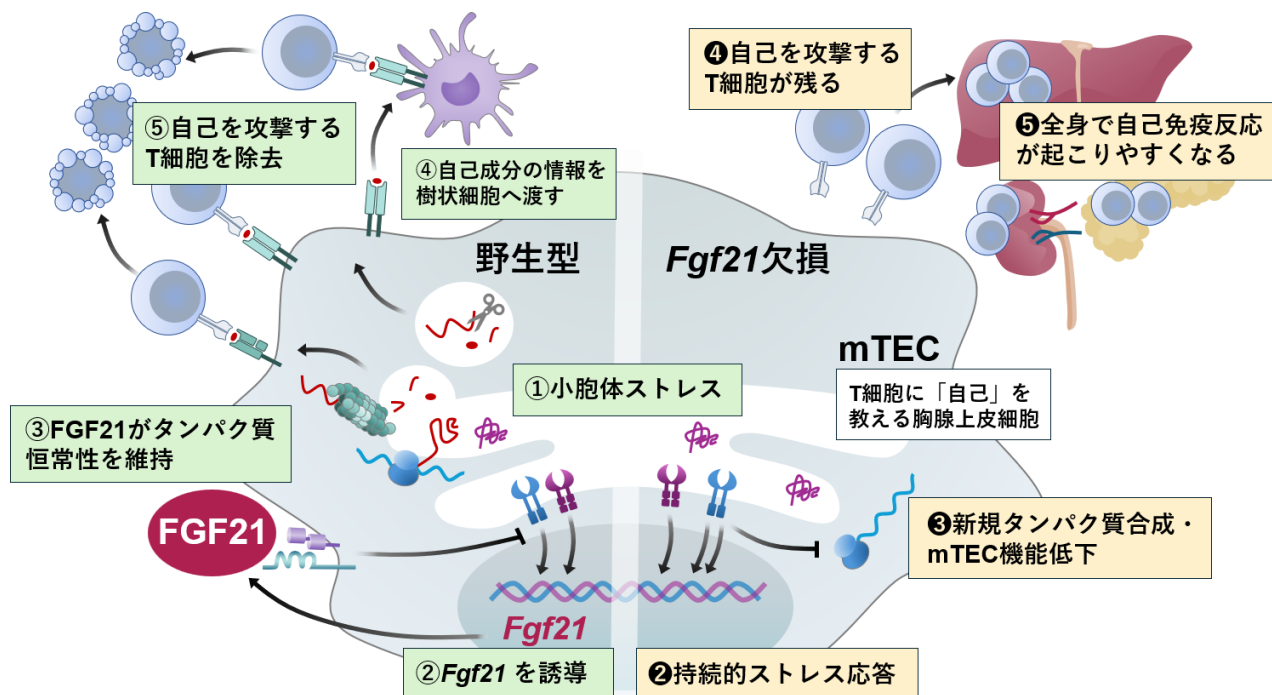
～胸腺上皮細胞のタンパク質恒常性を保ち、免疫の「自己」への攻撃を防ぐ仕組みを解明～

神戸薬科大学 微生物化学研究室の増田 有紀 講師、小西 守周 教授、衛生化学研究室の長谷川 潤 教授らの研究グループは、代謝調節因子として知られる線維芽細胞増殖因子 21 (fibroblast growth factor 21: FGF21)^{*1} が、胸腺内の髄質胸腺上皮細胞 (medullary thymic epithelial cell: mTEC)^{*2} で産生され、自己免疫反応を防ぐ「中枢性免疫寛容」^{*3} の維持に必要であることを明らかにしました。

本研究では、mTEC が多数の自己抗原を作り出す際に生じる小胞体ストレス^{*4} によって FGF21 が誘導され、この FGF21 が mTEC のタンパク質恒常性、すなわち細胞内でタンパク質が適切に作られ品質が保たれる状態を維持することで、自己反応性 T 細胞を取り除くクローン除去^{*5} を支えることを見出しました。Fgf21 欠損マウスでは mTEC の減少、胸腺樹状細胞への抗原情報の受け渡しの低下、クローン除去の低下が生じ、加齢に伴う自己免疫反応や自己免疫疾患モデルの悪化が認められました。

本成果は、FGF21 を介した胸腺機能の維持が自己免疫反応を防ぐうえで重要であることを示すものであり、自己免疫疾患の病態理解や新たな治療標的の探索につながることが期待されます。

本研究成果は、2026 年 7 月 17 日付で、国際科学雑誌『Science Advances』にオンライン掲載されました。





【研究の背景】

私たちの体では、病原体やがん細胞には反応する一方で、自分の体の成分には過剰に反応しないよう、免疫応答の中心として働く T 細胞が胸腺で教育されています。胸腺髄質に存在する mTEC は、体中のさまざまな組織に由来する自己抗原を発現し、それを発達中の T 細胞に示すことで、自己に強く反応する T 細胞を発生段階で取り除く「中枢性免疫寛容」に中心的な役割を担います。この仕組みが不十分だと、本来は攻撃すべきでない自分の組織に免疫が反応し、自己免疫疾患につながる可能性があります。

FGF21 は、主に肝臓から分泌される糖・脂質代謝の調節ホルモンとして知られていますが、これまでの研究から mTEC で産生されることや胸腺老化との関連も示されていました。しかし、胸腺における mTEC 由来の FGF21 が、免疫寛容の維持にどのように関わるのかは十分には分かっていませんでした。そこで、本研究では、「中枢性免疫寛容」を中心に、FGF21 の役割やそのメカニズムを検討しました。

【研究成果の概要】

Fgf21 欠損マウスでは、加齢に伴って肺、胃、肝臓、膵臓、腎臓などで、自己免疫反応の指標であるリンパ球浸潤が増加し、血清中の自己抗体も上昇しました。また、*Fgf21* 欠損胎仔胸腺を胸腺欠損ヌードマウスに移植すると、野生型胸腺を移植した場合に比べて自己免疫反応が強く認められました。これらの結果から、胸腺で働く生理的な FGF21 が、末梢での自己免疫反応を抑えるために必要であることが示されました。さらに、多発性硬化症のモデルとして用いられる実験的自己免疫性脳脊髄炎では、*Fgf21* 欠損マウスで病態がより強くなり、脊髄内の炎症性 T 細胞が増加しました。

胸腺内の T 細胞選択を詳しく調べると、*Fgf21* 欠損マウスでは、自己に強く反応する T 細胞を取り除くクローン除去が低下していました。一方、末梢組織での免疫寛容にはたらく制御性 T 細胞の数には大きな変化がなく、FGF21 は主にクローン除去を支えることで中枢性免疫寛容に寄与すると考えられました。さらに、*Fgf21* 欠損マウスでは mTEC の数、特に成熟 mTEC が減少していることが明らかになりました。mTEC の増殖は低下し、アポトーシスが増加していたことから、FGF21 は自己抗原を提示する mTEC の増殖と生存を支え、維持する役割をもつことが分かりました。

FGF21 シグナルに必要な補助受容体 KLB は成熟 mTEC で主に発現し、組換え FGF21 は mTEC で細胞内シグナルを誘導しました。一方、mTEC から受け取った自己抗原を提示することにより、負の選択をサポートする胸腺樹状細胞では、KLB の発現がみられなかったにもかかわらず、*Fgf21* 欠損マウスでは細胞上の MHC 分子の発現が低下していました。そこで、胸腺上皮細胞と樹状細胞を用いた共培養実験を行い、*Fgf21* 欠損 mTEC では樹状細胞への抗原情報の提供が抑制されることを確認しました。つまり、FGF21 は mTEC を保護することで、mTEC と樹状細胞が協力して自己反応性 T 細胞を取り除く過程を支えていると考えられます。

続いて、この FGF21 の作用の詳細なメカニズムを検討しました。mTEC は多様な自己抗原を作り続ける特殊な細胞であるため、細胞内でタンパク質の品質管理を担う小胞体に負荷(小胞体ストレス)がかかりやすいと考えられています。一般に、小胞体ストレスが生じると細胞はタンパク質への翻訳が抑制され、さらにはアポトーシスによる細胞死が起こります。mTEC の RNA シーケンスとタンパク質合成の解析から、*Fgf21* 欠損 mTEC では翻訳などに関わる経路が低下していることが分かりました。また、小胞体ストレスを誘導する実験により、FGF21 は小胞体ストレス応答に関わる IRE1-XBP1 経路および PERK-eIF2 α -ATF4 経路を介して誘導されることが示されました。FGF21 がない条件では *Atf4*、*Chop*、*Bax* などの持続的ストレス応答・細胞死関連分子が増加したため、FGF21 は過剰な統合ストレス応答を抑え、mTEC のタンパク質恒常性と生存を維持する負のフィードバック因子として働くと考えられます。



本研究の意義は、FGF21 を単なる肝臓由来の代謝ホルモンとしてではなく、胸腺局所で mTEC を保護し、免疫の「自己」と「非自己」の識別を支えるストレス応答因子として位置づけた点にあります。mTEC は自己免疫を防ぐための免疫教育に不可欠な細胞であり、その恒常性を保つ仕組みの解明は、自己免疫疾患や加齢に伴う胸腺機能低下の理解に重要です。今回の知見は、FGF21 やその下流経路を標的として、中枢性免疫寛容を維持・回復させる新しい治療戦略につながる可能性を示しています。ただし、本研究は主にマウスモデルを用いた基礎研究であり、ヒト疾患への応用には今後さらに検証が必要です。

本研究の一部は、JSPS 科研費(JP22K06591、JP25K09963)および内藤記念女性研究者研究助成金の助成により行われました。

【用語説明】

*¹ **FGF21(線維芽細胞増殖因子 21)**:主に肝臓から分泌されるタンパク質で、糖や脂質の代謝を調節するホルモンとして知られる。本研究では、胸腺内の mTEC でも産生され、免疫寛容の維持に関わることが示された。

*² **髄質胸腺上皮細胞(mTEC)**:胸腺の髄質に存在する上皮細胞で、体中のさまざまな自己抗原を発現し、T 細胞に提示することで、自己に強く反応する T 細胞を取り除く働きを担う。

*³ **中枢性免疫寛容**:T 細胞が胸腺で発達する過程で、自己に強く反応する T 細胞を取り除いたり、制御性 T 細胞へ分化させたりする仕組みのこと。自己免疫疾患を防ぐうえで重要である。

*⁴ **小胞体ストレス**:細胞内でタンパク質の折りたたみや品質管理を担う小胞体に負荷がかかった状態。細胞は小胞体ストレスに適応するために 小胞体ストレス応答(UPR)や統合ストレス応答(ISR)を活性化するが、長く続くと細胞死につながることもある。

*⁵ **クローン除去**:胸腺内で自己に強く反応する T 細胞をアポトーシスにより取り除く仕組み。

【掲載論文】

雑誌名: *Science Advances*

論文名: FGF21 induced by endoplasmic reticulum stress maintains medullary thymic epithelial cell function and central immune tolerance

著者: Yuki Masuda, Yoshiaki Nakayama, Ryohei Shimizu, Hiroshi Hasegawa, Morichika Konishi

DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aee9999>

URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aee9999>

<研究に関する問い合わせ>	<報道に関する問い合わせ>
神戸薬科大学微生物化学研究室 教授 小西守周 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1 TEL: 078-441-7566 FAX: 078-441-7567 E-mail: mkonishi@kobepharmaceutical.ac.jp URL: https://www.kobepharmaceutical.ac.jp/micro-s/	神戸薬科大学 広報窓口(入試広報課内) 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1 TEL: 078-441-7691 FAX: 078-441-7693 E-mail: kouhou@kobepharmaceutical.ac.jp URL: https://www.kobepharmaceutical.ac.jp