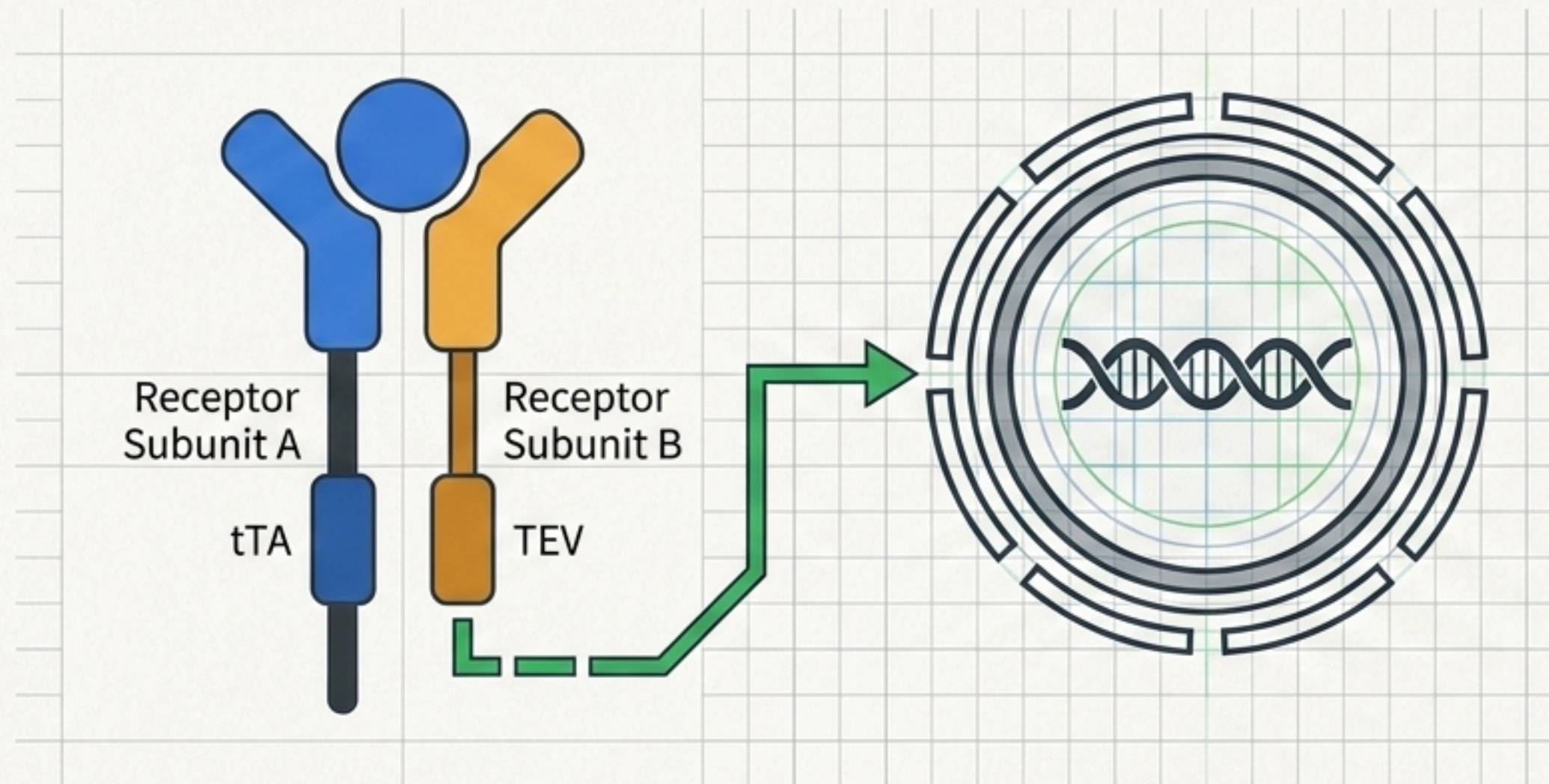


CyCLoPs: サイトカイン応答の生体内マッピング

免疫反応を直接「見る」ための革新的レポーターシステム
(In vivo detection of immune responses via cytokine activity labeling)



Lu et al., 2026, Cell 189, 939–955

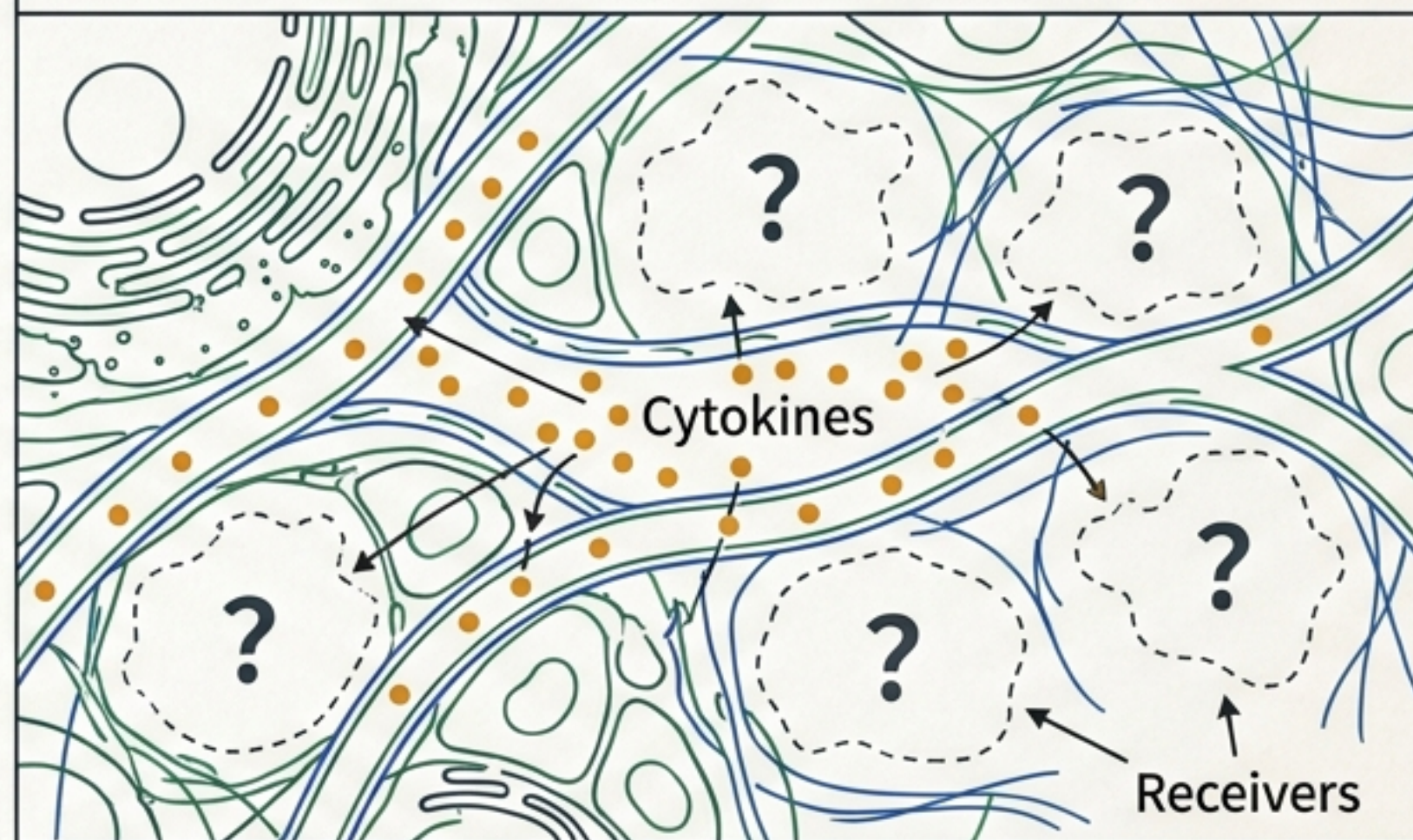
免疫学における長年の盲点

既知 (Known) : 送信者の特定



サイトカインを「産生」する細胞の特定や制御メカニズムは、長年の研究により詳細が解明されている。

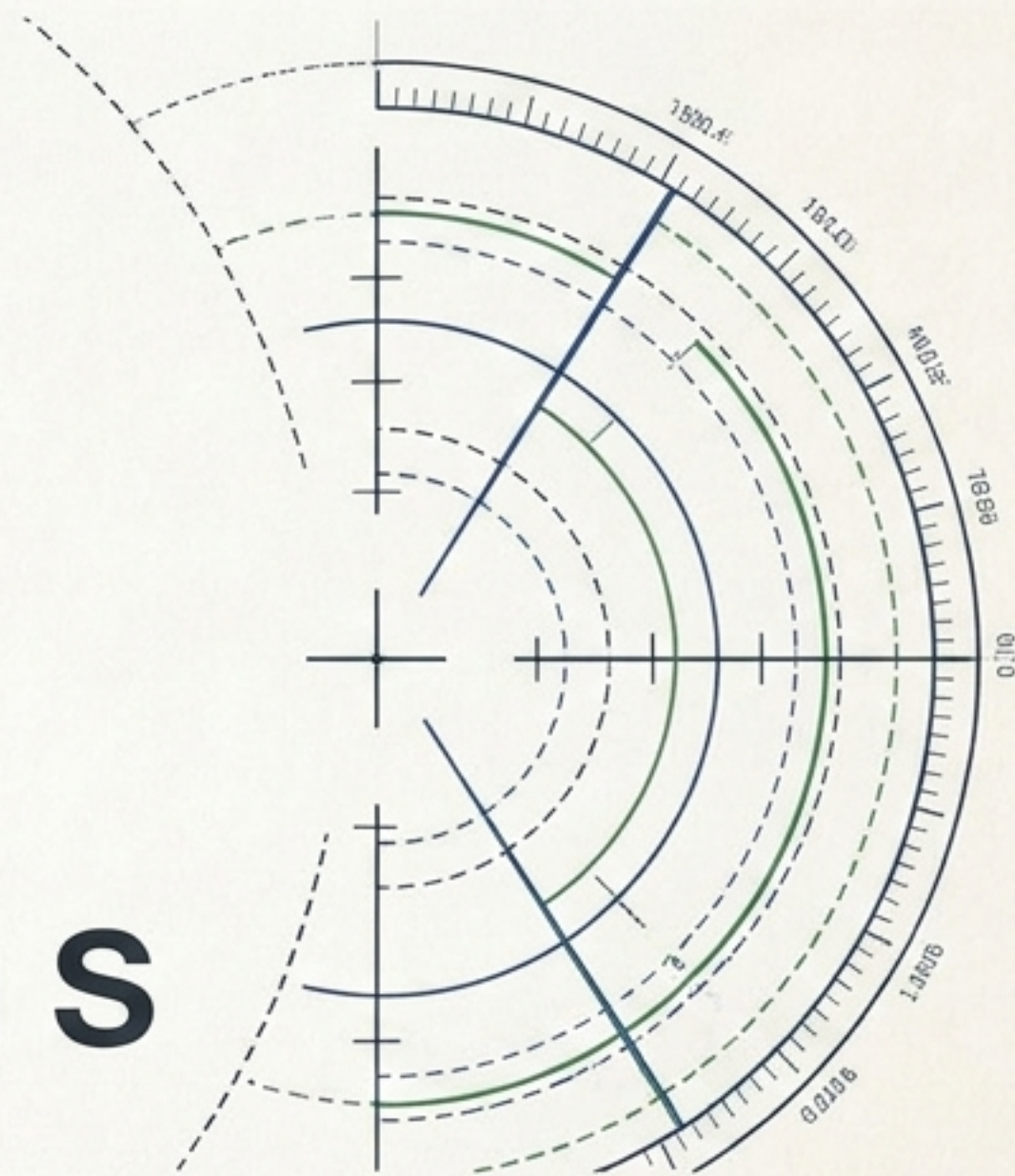
未知 (Unknown) : 受信者の追跡



生体内で「どの細胞が」「いつ」「どこで」そのサイトカインを受容し、応答しているのかを追跡するツールが存在しない。

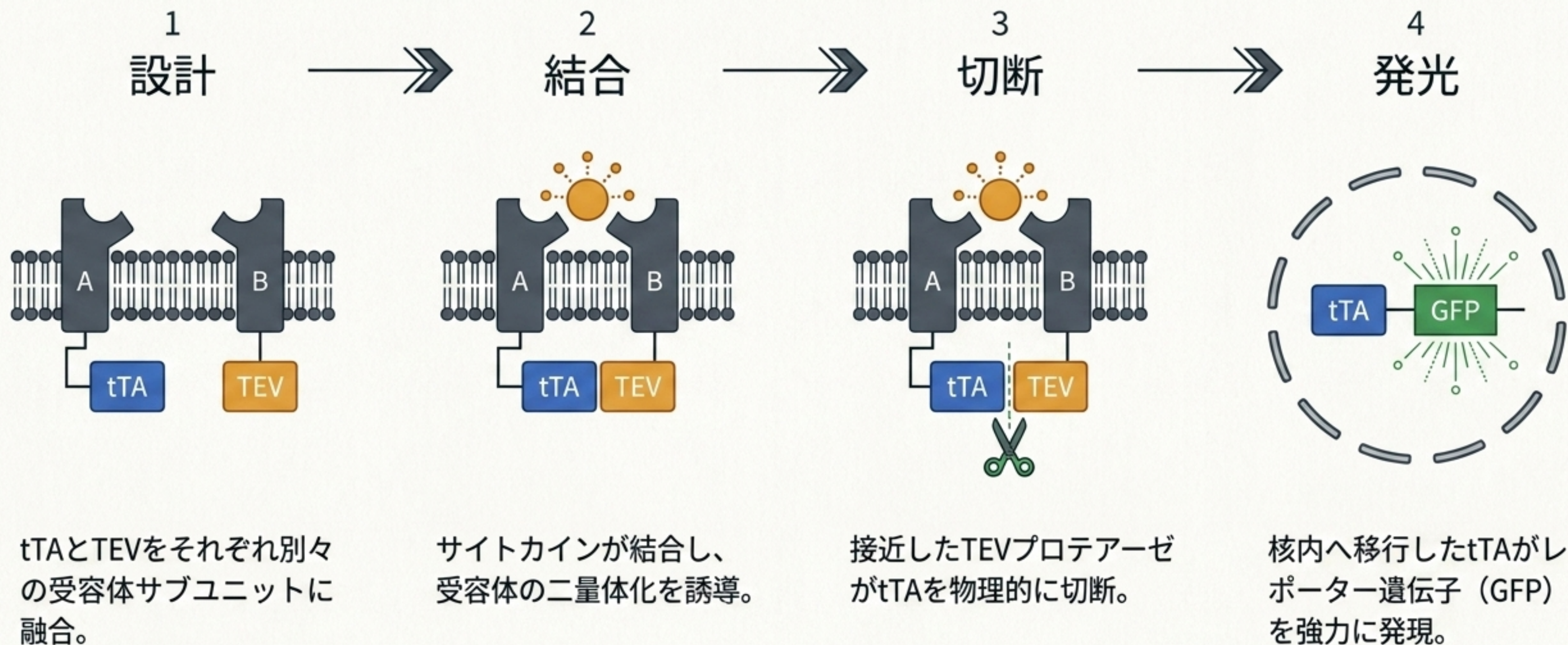
サイトカイン応答細胞（受信者）の特定こそが、炎症の開始・維持・収束を理解するための「ミッシングリンク」である。

Cytokine
Cellular
Localizing
Platforms



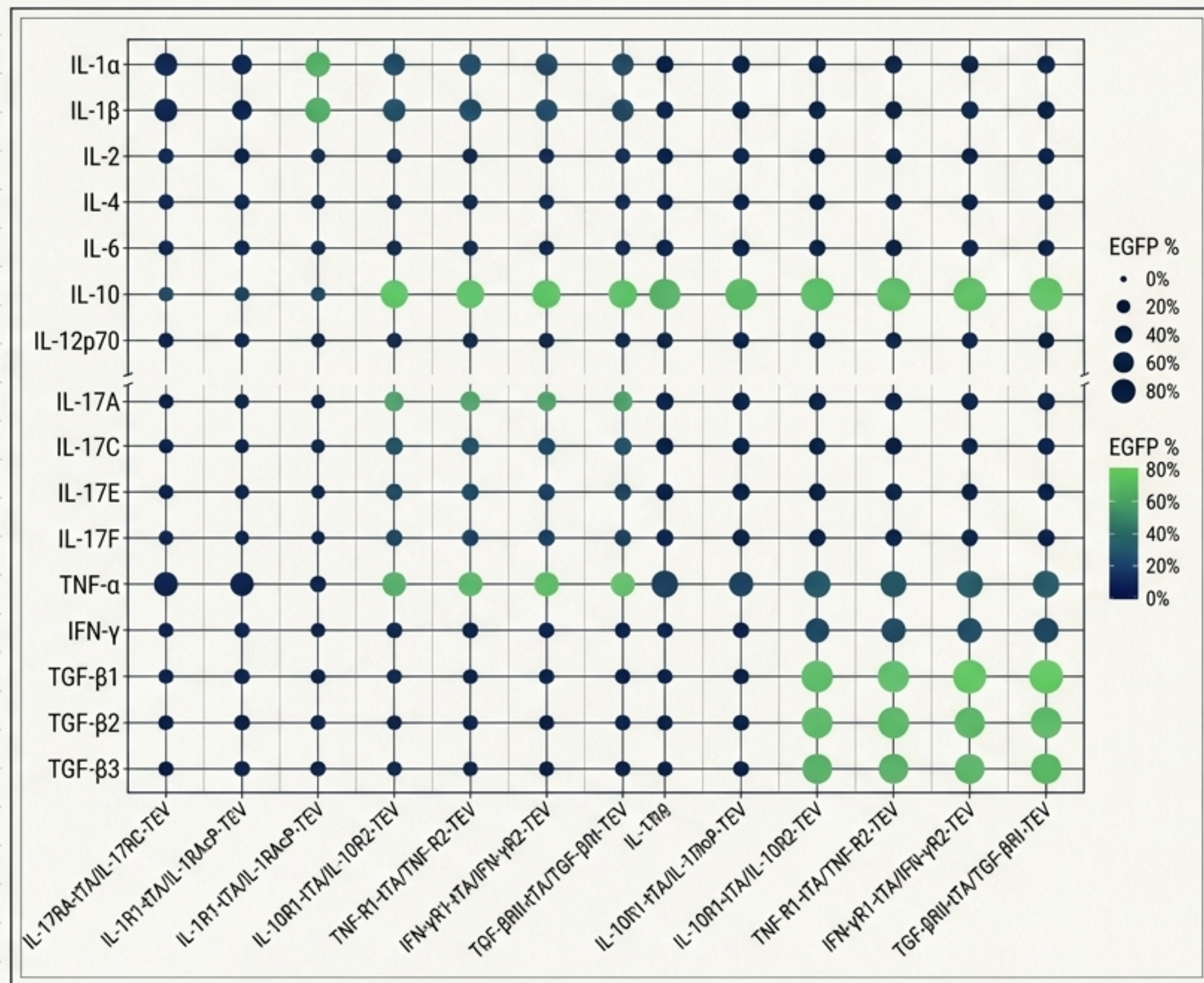
サイトカインと受容体の「物理的かつ一過性の結合」を、
「永続的で追跡可能な遺伝的蛍光シグナル」へと変換する画期的なプラットフォーム。

Lock and Key to Light — 発光のメカニズム



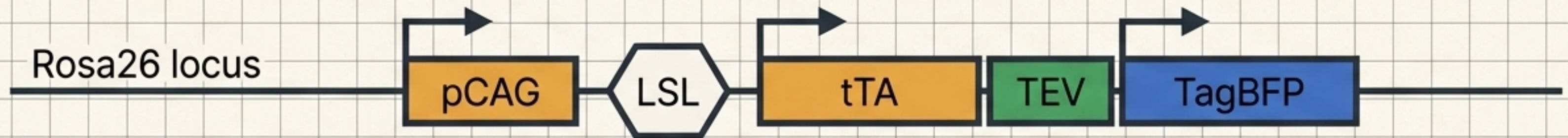
圧倒的な汎用性と特異性 (In vitro 実証)

- IL-1, IL-10, IL-17, TNF, IFN, TGFファミリーなど、多岐にわたるサイトカインに対して極めて高い特異性とS/N比を実証。
- EC50値は0.017~1.755 nMの範囲に収まり、生理的なサイトカイン濃度を正確に反映。



試験管から生体へ — in vivo モデルの実装

遺伝子座へのデザイン



- CRISPR-Cas9を用いてCyCLoPsカセットをRosa26遺伝子座へ挿入。
- loxP-STOP-loxP配列により、細胞特異的なコントロールが可能。準備完了細胞は青色蛍光 (TagBFP) で可視化される。

タイムライン



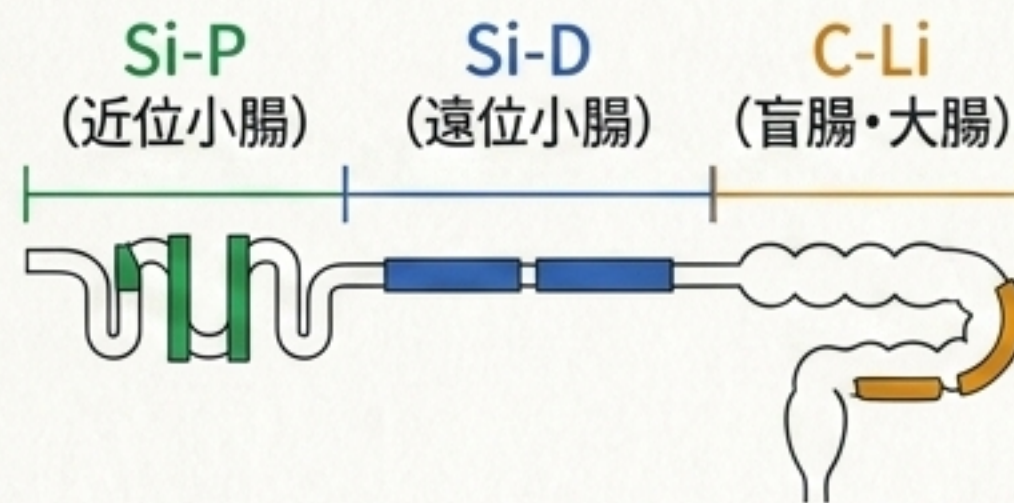
タモキシフェン投与により、全身の組織においてアポトーシスを誘導することなく、安全にサイトカイン応答のモニタリング準備が完了する。

Case 1: 腸管における IL-17A の生体内マッピング



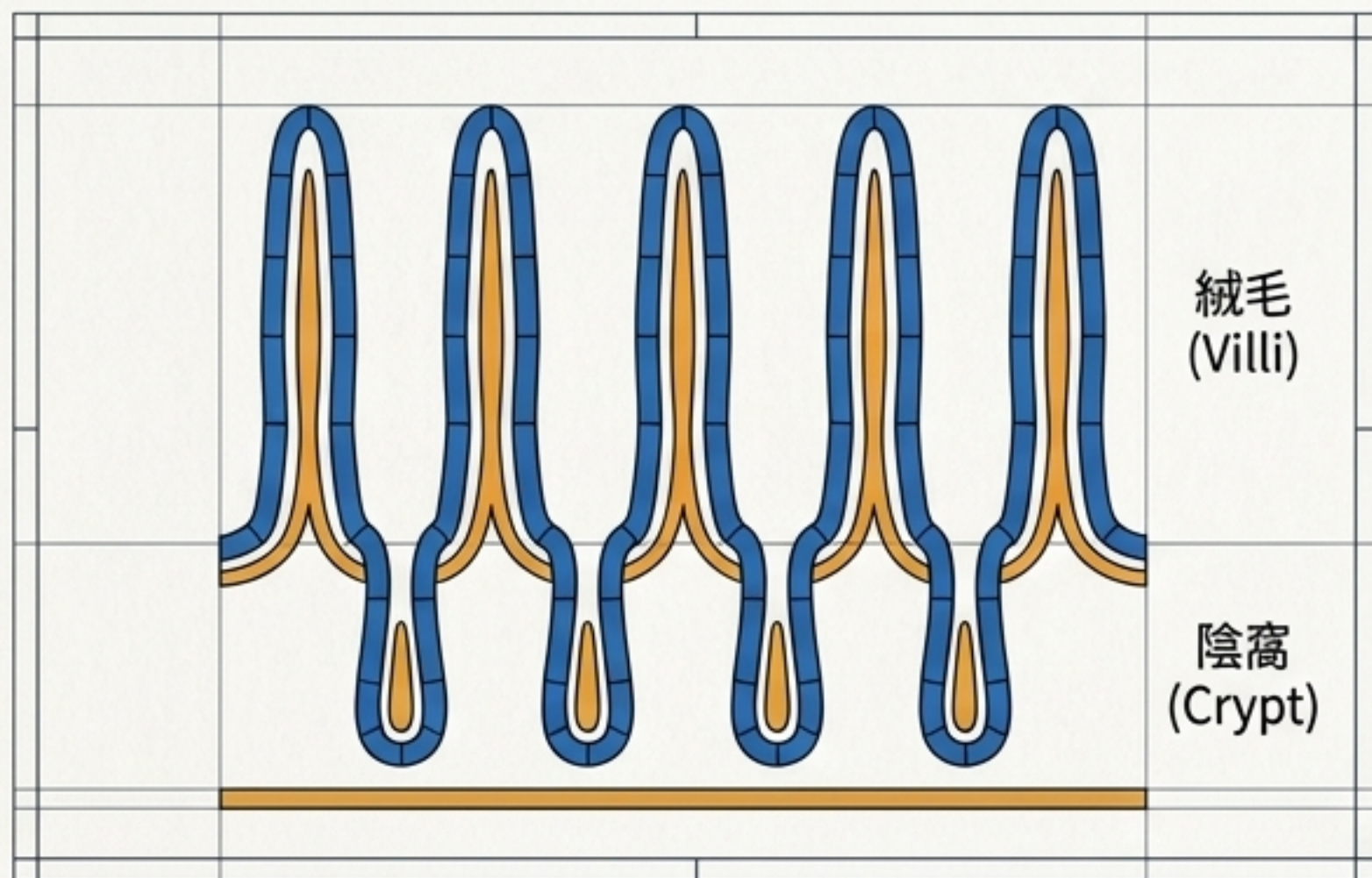
背景: SFBは小腸でIL-17Aを産生するTh17細胞の分化を誘導する。

課題: 産生されたIL-17Aは「腸管のどこで」「どの細胞に」作用しているのか?



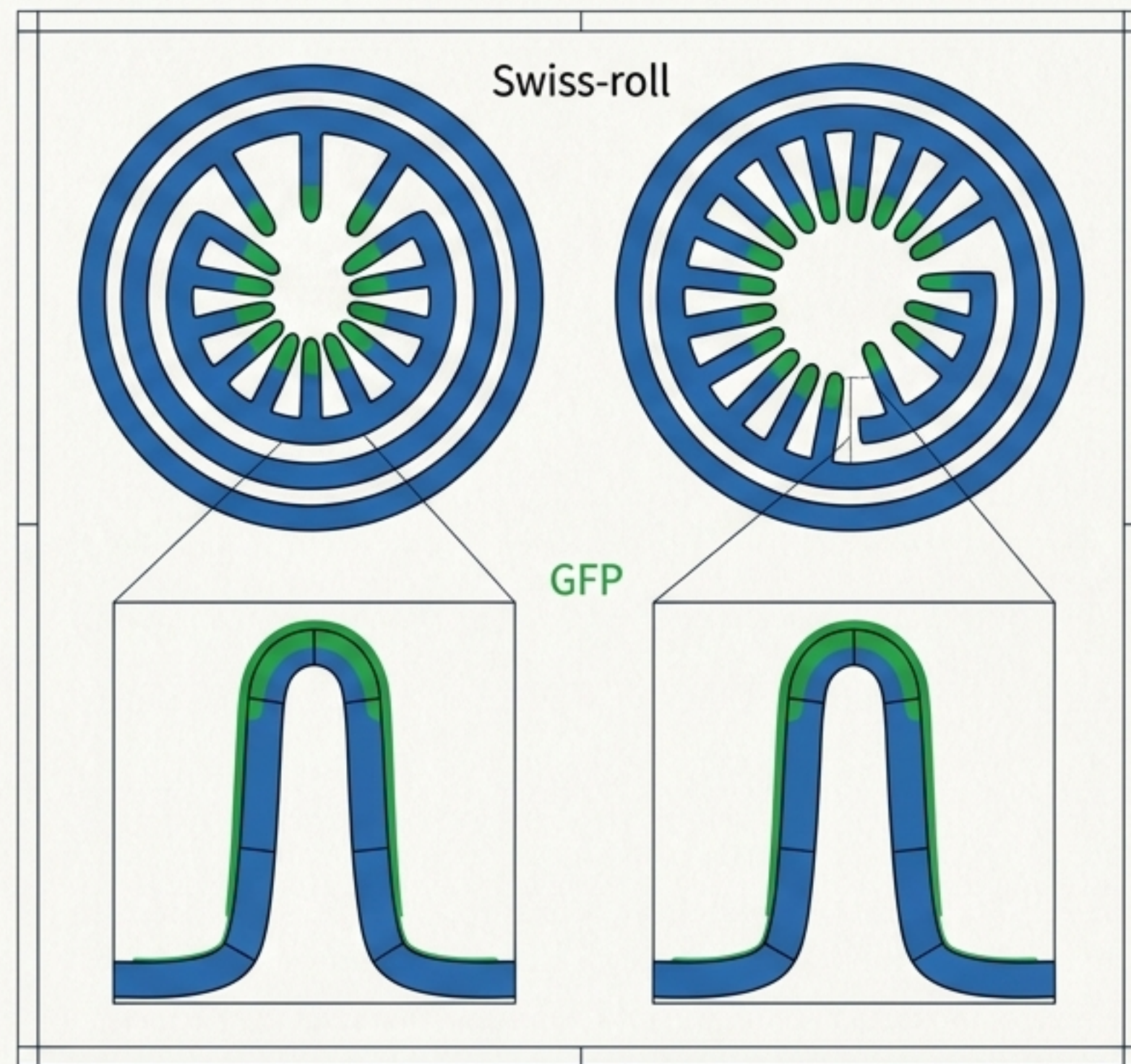
空間的発見 — シグナルは「陰窩」ではなく「絨毛」に局在する

Diagram & Findings



- SFB定着後、回腸遠位部において強力なGFPシグナルが誘導された。
- シグナルは腸管上皮細胞（IECs）に集中（20-25%が陽性）。間質細胞や免疫細胞にはほぼ見られない。
- 幹細胞が存在する陰窩ではなく、絨毛の腸管上皮細胞に強く局在していることが初めて視覚的に証明された。

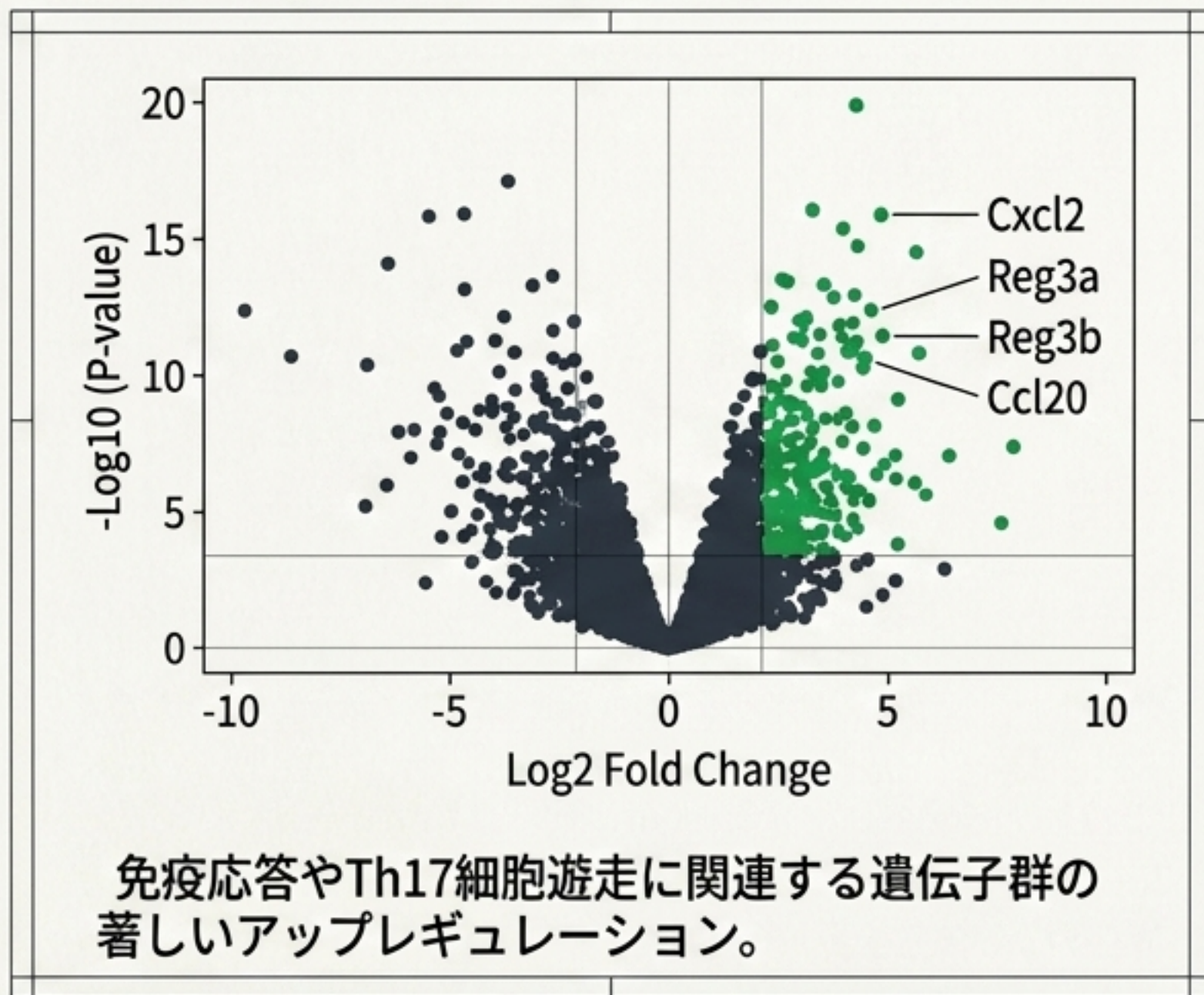
Data Evidence



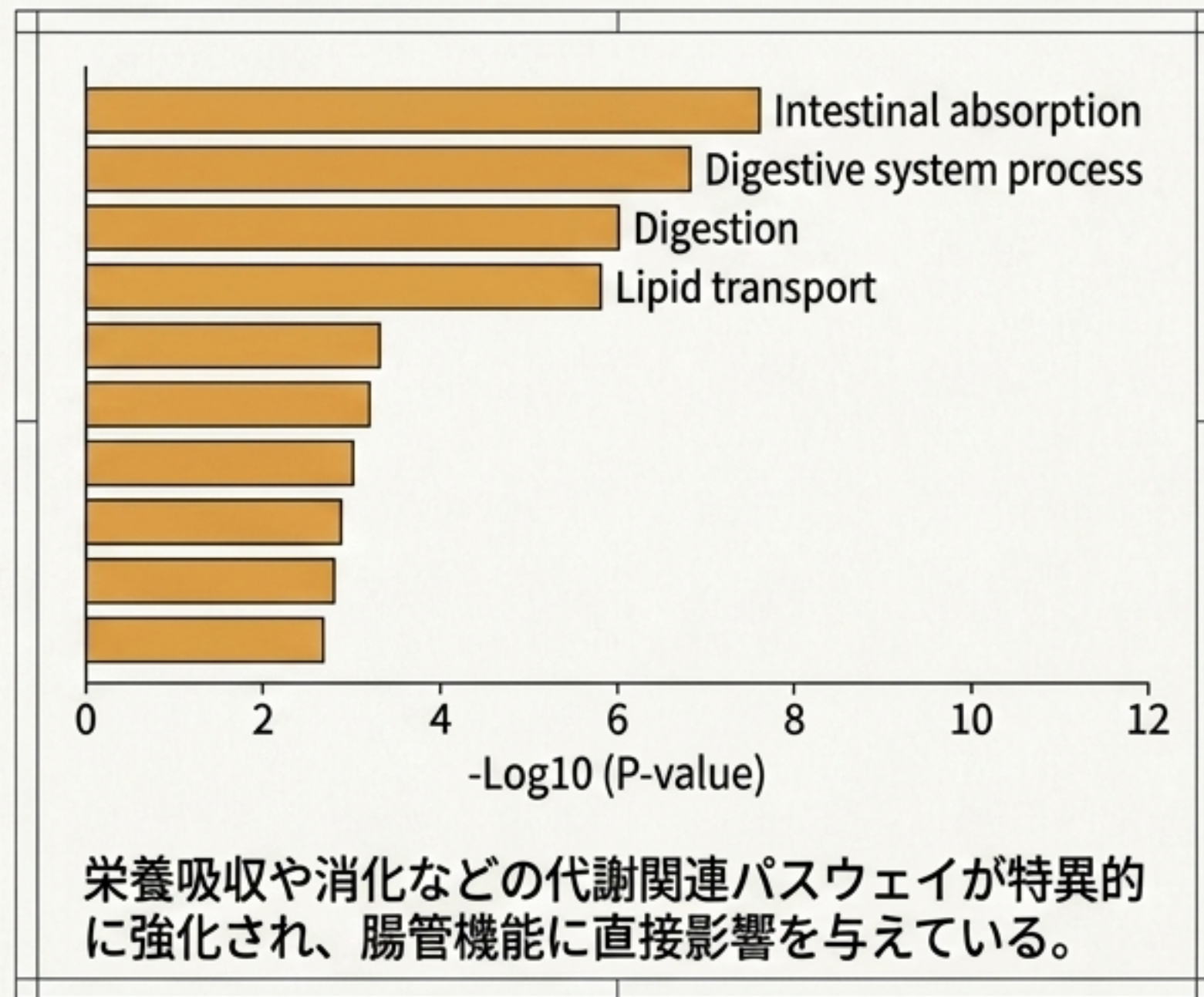
トランスクリプトーム解析 — IL-17Aが導く腸管の機能的シフト

CyCLOPsで特定した「応答細胞 (GFP_High)」と「非応答細胞 (GFP_Neg)」を単離し、RNA-seqで比較解析を実施。

遺伝子発現の変化 (Volcano Plot)



機能の強化 (GO解析)



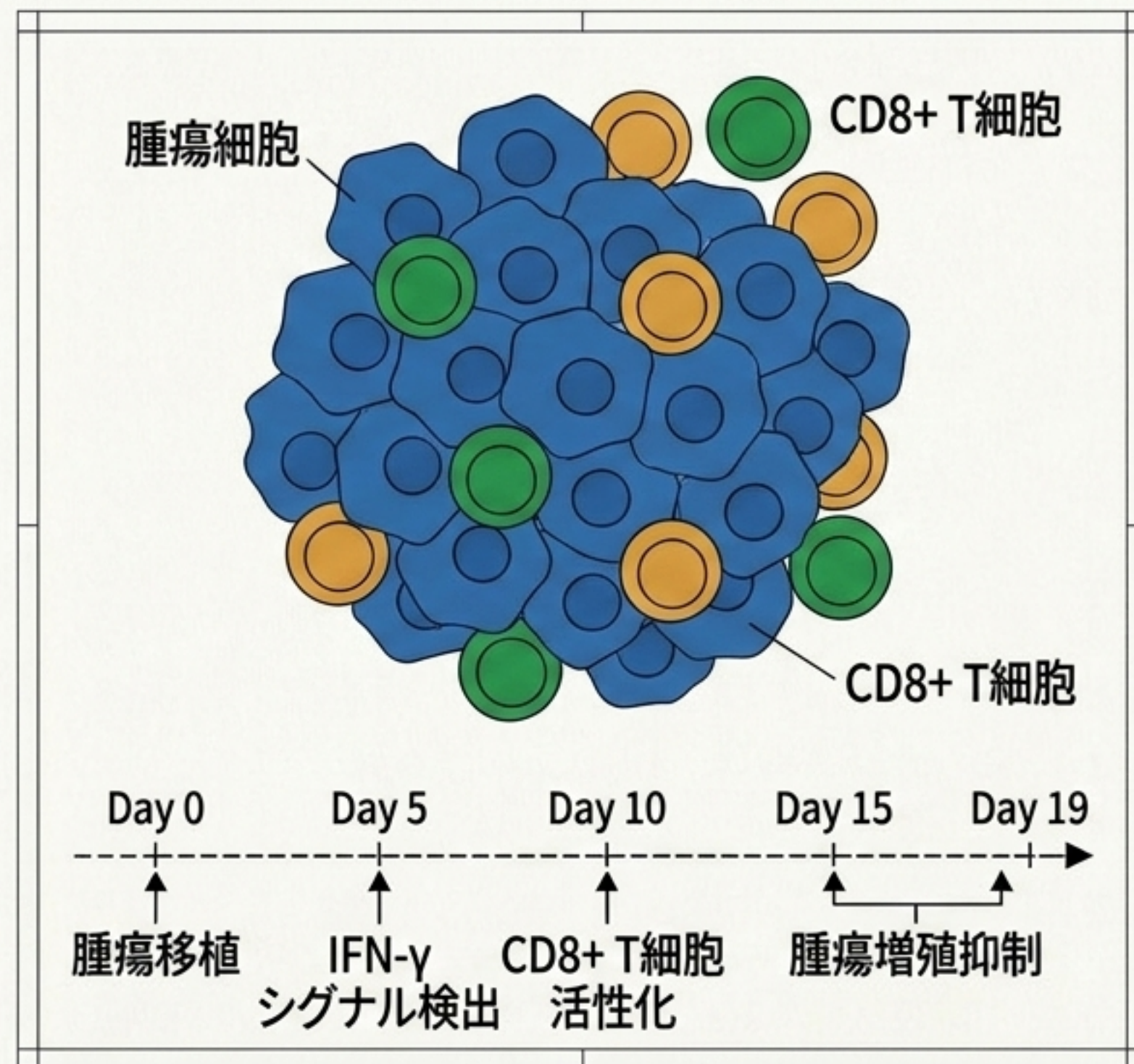
Case 2: 腫瘍微小環境における IFN- γ の追跡



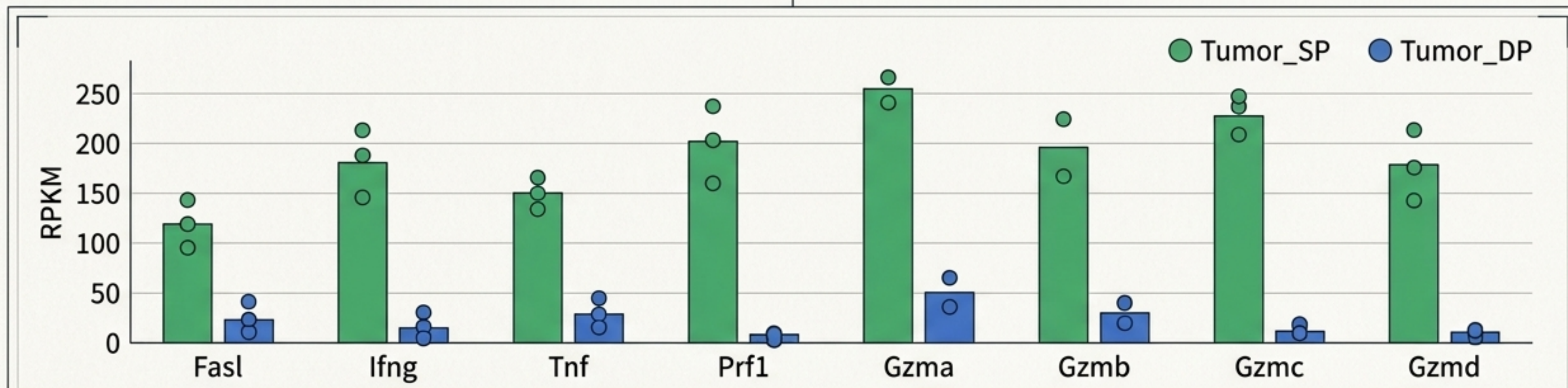
背景: がん免疫療法においてIFN- γ は極めて重要だが、抗腫瘍効果と腫瘍促進効果の多面性を持つ。

課題: 腫瘍内で高濃度のIFN- γ に曝露されたCD8+ T細胞は、非曝露のT細胞とどう機能が異なるのか?

- 腫瘍モデル構築 (MC38細胞移植)。
- IFN- γ レポーターマウス (IFN- γ -CyCLOPs) を使用。
- 腫瘍増殖とCD8+ T細胞の機能を経時的に解析 (Day 0-19)。
- フローサイトメトリおよびイメージングによる追跡。



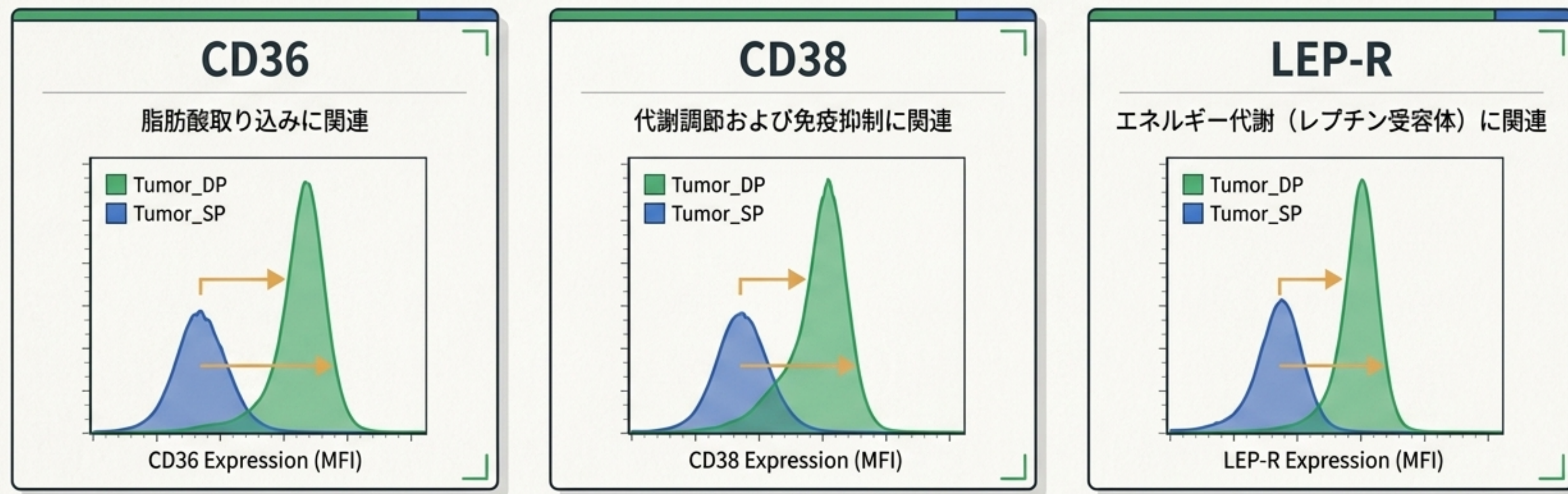
腫瘍浸潤T細胞のプロファイリング — 曝露によるエフェクター機能の低下



曝露されたCD8+ T細胞では、パーフォリン (Prf1) やグランザイム (Gzmd) などの細胞傷害性・エフェクター機能が顕著に低下。IFN-γへの継続的曝露による機能変容を直接的に捉えることに成功。

新たなバイオマーカーの発見 — IFN- γ 応答細胞の表面マーカー

RNA-seqとフローサイトメトリー解析により、IFN- γ に曝露され機能低下を起こした腫瘍浸潤CD8+ T細胞 (Tumor_DP) において、特異的に共発現する3つの細胞表面タンパク質を同定。



これらのマーカーの共発現は、腫瘍内でのCD8+ T細胞の機能低下を示す新たな指標となり得る。

統合: CyCLOPsが解き明かす未開拓の細胞動態

	Case 1: 正常組織 (腸管ホメオスタシス)	Case 2: 疾患組織 (腫瘍微小環境)
標的サイトカイン (Target Cytokine) 	 IL-17A 	 IFN- γ
主要な応答細胞 (Responding Cell)	絨毛の腸管上皮細胞 (IECs)	腫瘍浸潤CD8+ T細胞
生物学的なシフト (Biological Shift)	「栄養吸収・消化」機能の強化 	「細胞傷害性・エフェクター」機能の低下 

CyCLOPsは、ホメオスタシス維持からがん免疫回避まで、両極端な環境下で「サイトカインが標的細胞に与えるリアルな運命変化」を解読する強力な羅力な羅針盤となる。

広がるフロンティア — CyCLoPsの次世代アプリケーション



リアルタイムイメージング (Real-time intravital imaging)

生体顕微鏡技術との統合により、感染や組織損傷に対するサイトカイン応答を「生きたまま、リアルタイム」で動的マッピング。



免疫記憶の長期追跡 (Long-term memory tracking)

初回の炎症時に応答した細胞を遺伝学的にマーキングし、組織特異的な免疫記憶や慢性炎症のメカニズムを解明。



機能的編集とアブレーション (Cell editing / ablation)

GFPをジフテリア毒素受容体 (DTR) やCRISPR-Cas9に置き換えることで、特定の応答細胞のみを選択的に除去・遺伝子編集。

サイトカイン応答を直接「見る」時代の幕開け

