

課題番号 18

モデルマウスを用いた自己免疫応答の個体差・加齢変動の解析

[1] 組織

代表者：宮寺 浩子

(筑波大学医学医療系)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 15万5千円，旅費 2万5千円

[2] 研究経過

獲得免疫系は成長・加齢に伴い、量的、質的に著しく変動する。加齢に伴う変化としては胸腺の委縮やそれに伴う T 細胞サブセットの変化などが知られている。このような変化の結果、感染症に対する免疫応答能は加齢に伴い低下する。一方、自己免疫疾患ではその発症率が年齢層によって著しく異なることが知られており、その機序には免疫系の老化も寄与していると考えられる。本研究では自己免疫疾患の一つである 1 型糖尿病について、自然発症モデル (non-obese diabetic (NOD)マウス) を用いた解析を行い、加齢による発症率の変化および、発症機序の全体像を明らかにすることを目的として研究を行っている。

自己免疫疾患は免疫系が自己の細胞を異物と認識して攻撃することで引き起こされるが、根本的な機序は不明である。自己免疫疾患の多くは、主要組織適合性抗原(MHC)(ヒトではヒト白血球抗原(HLA))遺伝子と強く関連する。MHC/HLA クラス II は自己・非自己抗原(9-25 アミノ酸残基)をペプチド結合溝に結合し、CD4 陽性 T 細胞に提示する役割を担う (図1)。ペプチドと相互作用するアミノ酸残基に多型が多く保持されており、個人間での多様性が大きい遺伝子座である。また、自己免疫疾患や感染症などに対する関連遺伝子としても知られている。

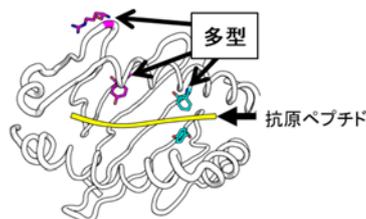


図1 MHC/HLAクラスIIの構造
ペプチド結合溝に約9-30残基のペプチドを提示する。多型はペプチド結合溝内に多い。

1 型糖尿病は膵β細胞に対する自己免疫反応によりインスリン産生細胞が脱落し、インスリン産生能が著減、消失する自己免疫疾患である。発症には遺伝要因と環境要因の両方が関与し、遺伝要因のうち最も強く関わるのが HLA クラス II である。日本人患者および欧米系の集団において、約 9 割が特定の HLA クラス II ハプロタイプを持つ事が報告されている。小児期から成人期にかけての発症が多いが、その後、発症する場合もある。なぜ、特定の HLA 遺伝型を持つと疾患を発症しやすくなるのか、そのメカニズムは明らかにされていない。

本研究で解析対象とする NOD マウスは、ヒトと同様 MHC 遺伝子と関連して 1 型糖尿病を自然発症する。NOD マウス(雌)では 8 割以上の個体が 40 週齢以下で 1 型糖尿病を自然発症するが、少数の個体は 40 週齢以上で発症し、ごく少数の個体は生涯(100 週齢以上)に渡り 1 型糖尿病を発症しない (図2)。遺伝背景および生活環境が同じであるにも関わらず、自己免疫発症に個体差が生じる仕組みは明らかではないが、その要因として、自己反応性 T 細胞を生じる時期や、生じる TCR 配列が個体間で異なることが関与する可能性がある。そこで本研究では、自己免疫疾患と TCR 多様性との関係および、加齢による TCR レパトアの変動を明らかにすることを目的として、NOD マウスの T 細胞受容体(TCR)配列解析を行った。

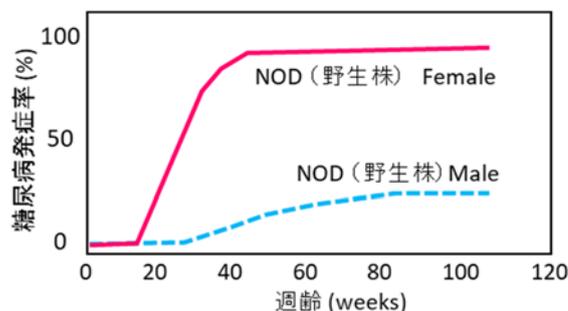


図2 NODマウスの糖尿病発症率 (模式図)

研究活動状況の概要：

研究打ち合わせ、データ解析： 2019年5月22日
(東北大学加齢医学研究所)

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず、NOD マウスの随時血糖値および1型糖尿病発症を定期的に観察した結果、40週齢以上で1型糖尿病を発症する場合には、若年(10-20週齢)で発症する場合と比べて、血糖値の上昇が長期間に渡り、なだらかに進む傾向を認めた。このため、40週齢以上という老化段階で発症した場合には、膵β細胞に対する自己免疫応答がゆるやかに進行していると推測される。病態進行速度の加齢による変化と、その機序について、今後の研究でさらに明らかにしたいと考えている。

また、1型糖尿病発症前、発症後のNODマウスを対象として膵臓浸潤CD4陽性T細胞の分離とTCR配列解析を実施し、同一個体の脾臓CD4陽性T細胞レパトアと比較した。その結果、膵臓浸潤CD4陽性T細胞では脾臓と比べてT細胞レパトアの多様性が低く、特定の複数の配列が集積していた。このことから、1型糖尿病を発症したNODマウスの膵臓では、少種類のT細胞がクローナルに増殖していることが推測された。現在、これらの膵臓浸潤CD4陽性T細胞の配列を先行研究と比較し、特徴の抽出を行っている。得られた成果について、今後、論文投稿予定である。

[4] 成果資料

該当なし(投稿準備中)

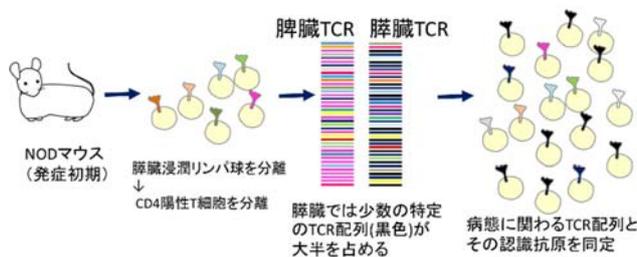


図3 膵臓浸潤T細胞受容体配列解析の概要

(3-2) 波及効果と発展性など

MHCは免疫応答の個体差を決める主要因の一つであることから、本共同研究で実施するTCR配列解析によりMHC/HLAの多型とTCR多様性との関係性の一端が明らかになり、また、自己免疫疾患および加齢に伴うTCR配列の変動を明らかにできる可能性がある。これらの知見は、自己免疫疾患、アレルギー、がん免疫などでのHLA遺伝型に基づいた個別化医療を進める上でも有用である。

また、免疫系の老化と、自己免疫応答との関係を明らかにすることで、自己免疫応答の進行を抑制するための治療・予防法の開発につながる知見が得られる可能性がある。